

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LESIONES QUÍSTICAS DE  
PÁNCREAS

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en  
Gastroenterología y Endoscopia Digestiva para optar por el grado y título de Especialista en  
Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

SUSTENTANTE: PAULA DANIELA GRANT ALPÍZAR

2020

## **DEDICATORIA**

A Dios, quien me ha permitido alcanzar un logro más.

A mis padres y hermanos, por ser mi apoyo incondicional en todos los proyectos que he emprendido a lo largo de mi vida.

A Mau, quien ha sido testigo de todo este proceso, y aún en los momentos más difíciles se ha mantenido a mi lado con amor, paciencia y comprensión absolutos.

## **AGRADECIMIENTOS**

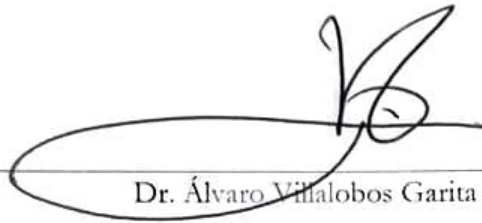
A mis padres, por todo su amor, comprensión y apoyo. A mis hermanos, por toda la motivación, paciencia, retos, consejos y peleas. A mi esposo, por ser mi cómplice, mi apoyo incondicional y una de las mejores personas que conozco. No tengo palabras para agradecerles el apoyo que me han brindado en todas las decisiones que he tomado: unas buenas, muchas malas, y algunas otras un poco locas. Gracias por demostrarme que nunca voy a estar sola y darme la libertad de ser yo; por llenar mis días de alegría, y ser la mejor familia que se puede tener.

A mis compañeros, quienes se convirtieron en mi segunda familia y llenaron de momentos especiales las largas horas de estudio y trabajo.

A mis profesores, quienes con su paciencia, dedicación y ejemplo, contribuyeron tanto a mi formación profesional como personal.

Al Hospital Calderón Guardia y su personal, que se convirtieron en un segundo hogar durante mi carrera universitaria y que han sido partícipes de momentos de tristeza y alegría, pero sobre todo de aprendizaje.

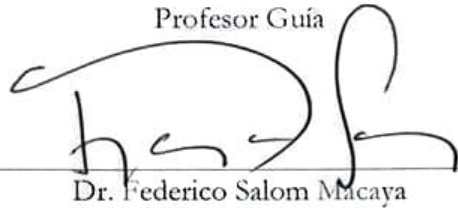
Este trabajo final de graduación fue aceptado por el comité de la Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva.



---

Dr. Álvaro Villalobos Garita

Profesor Guía



---

Dr. Federico Salom Macaya

Lector



---

Dra. Carolina Gutiérrez Ramírez

Lectora



---

Dra. Marianella Madridal Borloz

Coordinadora del Posgrado en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva



---

Paula Daniela Grant Alpizar

Sustentante

# TABLA DE CONTENIDOS

<u>DEDICATORIA.....</u>	<u>II</u>
<u>AGRADECIMIENTOS.....</u>	<u>III</u>
<u>HOJA DE APROBACIÓN.....</u>	<u>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</u>
<u>TABLA DE CONTENIDOS .....</u>	<u>V</u>
<u>RESUMEN .....</u>	<u>VIII</u>
<u>ABSTRACT .....</u>	<u>IX</u>
<u>LISTA DE TABLAS .....</u>	<u>X</u>
<u>LISTA DE FIGURAS .....</u>	<u>XI</u>
<u>LISTA DE ABREVIATURAS .....</u>	<u>XII</u>
<u>INTRODUCCIÓN .....</u>	<u>1</u>
<u>JUSTIFICACIÓN.....</u>	<u>4</u>
<u>OBJETIVOS.....</u>	<u>6</u>
<u>OBJETIVO GENERAL.....</u>	<u>6</u>
<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</u>	<u>6</u>
<u>METODOLOGÍA .....</u>	<u>7</u>
<u>CAPÍTULO 1.....</u>	<u>8</u>
<u>DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES QUÍSTICAS DE PÁNCREAS.....</u>	<u>8</u>
<u>LESIONES QUÍSTICAS NO EPITELIALES NO NEOPLÁSICAS .....</u>	<u>10</u>
<u>1. PSEUDOQUISTES .....</u>	<u>10</u>
<u>NEOPLASIAS QUÍSTICAS EPITELIALES NEOPLÁSICAS .....</u>	<u>11</u>
<u>1. NEOPLASIAS QUÍSTICAS SEROSAS .....</u>	<u>11</u>
<u>2. NEOPLASIAS MUCINOSAS.....</u>	<u>12</u>

a. Neoplasias papilares mucinosas intraductales .....	13
b. Neoplasias quísticas mucinosas .....	17
<b>3. NEOPLASIAS SÓLIDAS PSEUDOPAPILARES .....</b>	<b>18</b>
<b>4. NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS .....</b>	<b>21</b>
a. Tumores quísticos neuroendocrinos de páncreas .....	21
<b>5. OTRAS LESIONES QUÍSTICAS DE PÁNCREAS .....</b>	<b>24</b>

## **CAPÍTULO 2 .....**

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.....**

#### **PRESENTACIÓN CLÍNICA .....**

#### **DIAGNÓSTICO .....**

<b>1. TÉCNICAS DE IMAGEN .....</b>	<b>29</b>
<b>2. CARACTERÍSTICAS DE IMAGEN .....</b>	<b>31</b>
<b>3. ANÁLISIS DEL LÍQUIDO DEL QUISTE .....</b>	<b>33</b>
a. Signo de la cuerda.....	34
b. Antígeno carcinoembrionario.....	34
c. Amilasa .....	35
d. Glucosa .....	35
e. Estudios genéticos.....	36
f. Citología .....	38
g. Biopsia con microfórceps a través de la aguja .....	39
<b>4. ABORDAJE DIAGNÓSTICO TRANSPAPILAR .....</b>	<b>40</b>
a. US intraductal .....	40
b. Pancreatoscopia peroral .....	41
c. Valoración del jugo pancreático por abordaje transpapilar .....	41
<b>5. NUEVOS DESARROLLOS EN TÉCNICAS DE IMAGEN .....</b>	<b>42</b>
a. Colangiopancreatografía por resonancia magnética con secretina .....	42
b. Ultrasonido endoscópico con medio de contraste.....	42
c. Endomicroscopia confocal láser .....	43
<b>6. CARACTERÍSTICAS PREDICTORAS DE MALIGNIDAD .....</b>	<b>45</b>
a. Nódulos murales hipercaptantes .....	46
b. Compromiso del conducto pancreático principal.....	46
c. Otras características asociadas .....	47

## **CAPÍTULO 3 .....**

### **VIGILANCIA Y MANEJO DE LESIONES QUÍSTICAS DE PÁNCREAS .....**

#### **VIGILANCIA.....**

#### **RESECCIÓN QUIRÚRGICA .....**

<b>1. INDICACIONES DE RESECCIÓN .....</b>	<b>56</b>
<b>2. TÉCNICAS DE RESECCIÓN .....</b>	<b>59</b>
a. Biopsia por congelación .....	62

3. RECURRENCIAS Y VIGILANCIA POSTERIOR A RESECCIÓN .....	64
a. Malignidades extrapancreáticas .....	67
ALTERNATIVAS A LA RESECCIÓN.....	68
1. ABLACIÓN CON ETANOL .....	68
2. ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA .....	69
CORRECCIÓN DE LA INSUFICIENCIA PANCREÁTICA.....	70
 <u>CAPÍTULO 4 .....</u>	 <u>72</u>
 <u>RECOMENDACIONES DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO .....</u>	 <u>72</u>
 RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO .....	 73
RECOMENDACIONES DE MANEJO .....	74
RECOMENDACIONES DE VIGILANCIA.....	76
RECOMENDACIONES DE VIGILANCIA POSTERIOR A CIRUGÍA .....	77
ALGORITMOS DE MANEJO .....	79
 <u>CONCLUSIONES .....</u>	 <u>81</u>
 <u>REFERENCIAS.....</u>	 <u>83</u>

## RESUMEN

Las lesiones quísticas de páncreas se han vuelto un problema clínico cada vez más frecuente, dado el aumento en el diagnóstico incidental de éstas en estudios de imagen transversales de rutina. Los quistes pancreáticos son un grupo heterogéneo, que incluye las neoplasias papilares mucinosas intraductales, las neoplasias quísticas mucinosas, las neoplasias quísticas serosas y otras lesiones quísticas más raras; cada una con un comportamiento biológico y riesgo de malignidad diferente. El diagnóstico específico puede llegar a ser complicado, y la cirugía tiene un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Esto hace que el manejo y vigilancia óptimos de estos pacientes sea desafiante, resaltando la necesidad de un balance entre la prevención de cáncer y el sobretratamiento quirúrgico. Esta revisión describe la evidencia disponible sobre diagnóstico y manejo, y caracteriza algunas de las técnicas que se encuentran aún en desarrollo. Se discuten las diferencias más importantes entre las principales guías internacionales disponibles de la Asociación Americana de Gastroenterología, la Asociación Internacional de Pancreatología y el Grupo Europeo de Estudio de los Tumores Quísticos de Páncreas, incluyendo discrepancias en diagnóstico, indicaciones para cirugía y estrategias de seguimiento. Finalmente, se realizan recomendaciones y se propone un abordaje de manejo.



## **ABSTRACT**

Pancreatic cystic neoplasms are becoming a more frequent clinical problem, due to increased incidental diagnosis on routine cross-sectional imaging. Pancreatic cysts are a heterogeneous group that include intraductal papillary mucinous neoplasms, mucinous cystic neoplasms, serous cystic neoplasms, and other rare cystic lesions, each with different biological behavior and malignancy risk. Specific diagnosis is sometimes difficult, and surgery carries high risk of morbidity and mortality. In this patients, optimal management and surveillance becomes challenging, highlighting the need to balance cancer prevention with the risk of surgical overtreatment. This review outlines the available evidence in diagnosis and management, and it describes some techniques still under development. It discusses the most important differences between the available international guidelines from the American Gastroenterological Association, the International Association of Pancreatology and the European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas, including diagnosis, indications for surgery and follow-up strategies. Finally, recommendations and a management approach are proposed.

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Clasificación de lesiones quísticas de páncreas según la OMS	9
Tabla 2. Clasificación morfológica de subtipos de NPMI	16
Tabla 3. Características clínicas y demográficas de las LQP	26
Tabla 4. Indicaciones de resección quirúrgica de LQP según diferentes guías	57
Tabla 5. Clasificación GRADE de niveles de evidencia	73

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Abordaje diagnóstico de pacientes con hallazgo por imagen de una LQP.	79
Figura 2. Intervalos de vigilancia propuestos ante la sospecha de NPMI, NQM o lesiones indeterminadas, sin características de preocupación.	80

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Antígeno carcinoembrionario
ADP	Adenocarcinoma ductal pancreático
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGA	Asociación Americana de Gastroenterología (por sus siglas en inglés)
AJCC/TNM	Sistema de clasificación de Tumor, Linfadenopatías y Metástasis del American Joint Committee on Cancer
Ca 19-9	Antígeno carbohidrato 19-9
CDX2	Proteína homeobox CDX-2
CPP	Conducto pancreático principal
CP-RMN	Colangiopancreatografía por resonancia magnética nuclear
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
DAG	Displasia de alto grado
DBG	Displasia de bajo grado
DM	Diabetes mellitus
ECL	Endomicroscopía confocal láser
ENETS	Clasificación de estadiaje patológico de los tumores neuroendocrinos de páncreas
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IAP	Asociación Internacional de Pancreatología (por sus siglas en inglés)
LQP	Lesiones quísticas de páncreas
MUC	Genes de mucina

NEM-1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
NPMI	Neoplasias papilares mucinosas intraductales
NPMI-CP	Neoplasias papilares mucinosas intraductales de conducto principal
NPMI-RS	Neoplasias papilares mucinosas intraductales de rama secundaria
NPMI-TM	Neoplasias papilares mucinosas intraductales de tipo mixto
NQM	Neoplasias quísticas mucinosas
NQS	Neoplasias quísticas serosas
NSP	Neoplasias sólidas pseudopapilares
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PanIN	Neoplasias pancreáticas intraepiteliales
qTNEP	Tumores quísticos neuroendocrinos pancreáticos
RFA	Ablación por radiofrecuencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
TAC	Tomografía axial computarizada
TNEP	Tumores neuroendocrinos pancreáticos
US	Ultrasonido
USE	Ultrasonido Endoscópico
USE-MC	Ultrasonido endoscópico con medio de contraste
USE-PAF	Ultrasonido endoscópico con punción con aguja fina
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo



**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Paula Daniela Grant Alpizar, con cédula de identidad 113810832, en mi condición de autor del TFG titulado Abordaje diagnóstico y terapéutico de lesiones quísticas de páncreas

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO \* ☐

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: NA año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Paula Daniela Grant Alpizar

Número de Carné: A72976 Número de cédula: 113810832

Correo Electrónico: danigranta@gmail.com

Fecha: 05 de agosto de 2020 Número de teléfono: 60489158

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Álvaro Villalobos Garita

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## INTRODUCCIÓN

Las lesiones quísticas de páncreas (LQP) son lesiones de contenido líquido, bien definidas, localizadas en el páncreas. Son un hallazgo incidental frecuente en estudios como el ultrasonido (US) de abdomen y estudios de imagen transversal, como lo son la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN), que son realizados por indicaciones no relacionadas a patología pancreática. El aumento en la utilización de estos estudios de imagen, así como la mejoría en la precisión diagnóstica, ha llevado a un incremento en las tasas de prevalencia de estas lesiones, reportadas hasta en un 40%. (1–3)

Su etiología es variable: pueden ser inflamatorias, postraumáticas, de origen epitelial, o no tener una etiología conocida. A pesar de que la mayoría de las lesiones pequeñas son benignas, algunas tienen riesgo de degeneración maligna, con requerimiento de más estudios, vigilancia y decisiones terapéuticas complejas. (1–3)

Las LQP comprenden un grupo heterogéneo de lesiones, siendo las lesiones de tipo epitelial las más frecuentes. Dentro de las lesiones no epiteliales se encuentran los pseudoquistes pancreáticos, mientras que en el grupo de las lesiones epiteliales se incluye a las neoplasias papilares mucinosas intraductales (NPMI), las neoplasias quísticas mucinosas (NQM), las neoplasias quísticas serosas (NQS) y otras más raras como las neoplasias sólidas pseudopapilares (NSP) y los tumores quísticos neuroendocrinos pancreáticos (qTNEP), todas con características clínicas, radiológicas y patológicas diversas. Las lesiones mucinosas están asociadas con malignidad, mereciendo tratamiento o vigilancia, mientras que las lesiones serosas son benignas.

En conjunto, estas lesiones representan el 90% de las LQP siendo la NPMI la lesión más común. (4–6)

Una buena anamnesis y evaluación adecuada de la naturaleza de la lesión son de vital importancia. Las LQP han sido motivo de estudio y controversia, ya que, en una proporción importante de pacientes no se pueden distinguir las lesiones potencialmente malignas de las benignas solo por sus características clínicas o morfológicas. Esto hace necesario extender la evaluación diagnóstica y/o vigilancia de estos pacientes. (1–3)

Una vez que se diagnostica una LQP, el paciente debe recibir un diagnóstico, tratamiento y seguimiento acordes, ya sea con resección quirúrgica, seguimiento por estudios de imagen, y en casos seleccionados limitación de intervenciones. La resección quirúrgica se considera justificable en pacientes con neoplasia avanzada, que en el caso de las LQP y el presente trabajo, se define con la presencia de displasia de alto grado o carcinoma invasor. (4–7)

En el contexto de lesiones sin indicación quirúrgica, se realiza seguimiento con la meta de detectar cambios que sugieran malignidad, previniendo el desarrollo de cáncer invasor mientras se evitan cirugías innecesarias. Actualmente, tres guías presentan recomendaciones sobre la vigilancia y manejo quirúrgico de las LQP, ante la presencia de síntomas y riesgo de malignidad: las guías de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA por sus siglas en inglés) del 2015, las guías de consenso de la Asociación Internacional de Pancreatología del 2017 (IAP por sus siglas en inglés), también conocidas como los consensos de Sendai y Fukuoka, y las guías del Grupo de Estudio Europeo en Tumores Quísticos de Páncreas del 2018 (Guías europeas). (4–7)



Con el aumento en el diagnóstico incidental de LQP en estudios de imagen de rutina, la vigilancia óptima de estas lesiones se ha vuelto un problema clínico común, resaltando la necesidad de establecer un balance entre la prevención del carcinoma invasor y el riesgo de sobretratamiento quirúrgico. (2,7,8)

## JUSTIFICACIÓN

El adenocarcinoma de páncreas es una de las neoplasias malignas más agresivas, con una supervivencia a 5 años cercana al 10%. Su pronóstico se ve afectado, entre otros factores, por la detección tardía. La dificultad en la visualización del parénquima pancreático a través de los estudios de imagen disponibles y la presentación de síntomas en estadios avanzados, contribuyen a este retraso en el diagnóstico.

Se ha planteado que el cáncer de páncreas se desarrolla de manera secuencial, observándose inicialmente cambios neoplásicos que degeneran en displasia y eventualmente carcinoma invasor; por lo que la detección de lesiones premalignas y su resección podrían ser claves para disminuir la incidencia y mortalidad por esta enfermedad.

Las LQP se presentan con relativa frecuencia de forma incidental en estudios de imagen, con diferentes prevalencias descritas en la literatura según la técnica que se utilice. Los estudios de prevalencia evidencian un promedio de 9% a 13% de detección de LQP asintomáticas en pacientes a los que se les realiza una RMN, aunque hay series que describen hasta un 40%, asociadas a mayor edad.

La importancia de los quistes pancreáticos radica en su potencial maligno. Muchas de estas lesiones se consideran premalignas. El riesgo de malignidad ha sido establecido a partir de cohortes quirúrgicos, con información limitada sobre el riesgo longitudinal de malignidad dada la escasa evidencia sobre su historia natural. Existen aun múltiples interrogantes en cuanto a su

seguimiento y manejo idóneos, demostrado por la heterogenicidad en las recomendaciones de los principales grupos internacionales.

Conocer las características de las LQP, los métodos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento, y la disponibilidad en nuestro país, pueden servir de guía para adaptar las diferentes recomendaciones a nuestra realidad y definir un algoritmo de diagnóstico y manejo aplicable en nuestros centros de salud.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

1. Realizar una revisión actualizada de la literatura disponible sobre lesiones quísticas de páncreas, su clasificación, formas de presentación, diagnóstico, pronóstico y tratamiento que permitan proponer un algoritmo de abordaje y manejo de estas entidades en centros médicos de Costa Rica.

### **Objetivos específicos**

1. Definir y clasificar las lesiones quísticas de páncreas más frecuentes, así como su potencial de malignidad.
2. Describir la presentación clínica de las lesiones quísticas de páncreas.
3. Identificar los métodos disponibles para el diagnóstico de las lesiones quísticas de páncreas, su utilidad y precisión diagnóstica, así como sus posibles eventos adversos.
4. Analizar el tratamiento y los métodos de vigilancia recomendados para las lesiones quísticas de páncreas, basado en las guías internacionales y en la evidencia reciente.
5. Definir los métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles en nuestro país, y con base en estos proponer un algoritmo de abordaje y manejo adecuado a nuestra realidad.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda y revisión sistemática de bibliografía mundial relevante al tema de lesiones quísticas de páncreas, la cual incluyó guías vigentes, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios aleatorizados, estudios analíticos de casos y controles, estudios descriptivos y observacionales. Para esta búsqueda se utilizó principalmente la base de datos de Pubmed, Embase, Cochrane y OVID, incluyendo publicaciones de 2015 a 2020, en inglés y en español, dándole mayor importancia a las publicaciones más recientes y con mayor calidad de evidencia científica. Se descartaron publicaciones de revistas científicas con un factor de impacto menor a 1,5. Se realizó la búsqueda de artículos relacionados con quistes de páncreas y neoplasias quísticas, con una segunda búsqueda combinando estos términos con las modalidades de imagen. Se excluyeron revisiones, reportes de casos, editoriales y cartas. Se obtuvieron artículos adicionales provenientes de las referencias de los artículos incluidos.

Luego de la revisión bibliográfica, se realizó el algoritmo propuesto de abordaje y manejo del paciente con diagnóstico de LQP, basado en la evidencia recopilada.

# **CAPÍTULO 1**

## **DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES QUÍSTICAS DE PÁNCREAS**

Un quiste pancreático se define como una neoplasia uni o multilocular formada por una cavidad o un cambio no neoplásico del tejido pancreático de apariencia similar a un tumor. Son frecuentemente asintomáticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las LQP en lesiones epiteliales y lesiones no epiteliales, las cuales se clasifican a su vez en neoplásicas y no neoplásicas (Ver tabla 1, en negrita se indican las lesiones de interés). (6,9,10)

Otra manera de clasificarlas se basa en su potencial de malignidad. Los quistes benignos son, por ejemplo, los pseudoquistes y las NQS. Dentro de los quistes con potencial maligno encontramos los quistes neoplásicos como las NQM y las NPMI, y por último, dentro de los quistes malignos se encuentran los quistes neoplásicos con carcinoma invasor, los adenocarcinomas pancreáticos con degeneración quística, las NSP y los qTNEP. (11)

Para los intereses de esta revisión, las lesiones quísticas epiteliales son las más frecuentes, y se clasifican como mucinosos (NPMI y NQM) y no mucinosos (NQS, NSP y qTNEP). Un estudio reciente de LQP resecaadas tanto previo a la publicación de las guías europeas como posterior a estas, encontró que los diagnósticos de resección más frecuentes eran las NPMI en un 36%, las NQS en un 23%, las NQM en un 10,6%, pseudoquistes pancreáticos en un 9,6%, las NSP en un 7,8% y los qTNEP un 5,3%, lo que demuestra concordancia con la descripción de las lesiones más frecuentemente encontradas y con indicación para cirugía, así como la dificultad que

representa la diferenciación de algunas lesiones benignas como los pseudoquistes y las NQS de lesiones premalignas previo a la cirugía. (12)

Tabla 1. Clasificación de lesiones quísticas de páncreas según la OMS.

Lesiones epiteliales neoplásicas	Lesiones epiteliales no neoplásicas
<b>NPMI*</b> <b>NQM*</b> <b>NQS*</b>	Quiste linfoepitelial Quiste mucinoso no neoplásico Quiste enterógeno Quiste disontogénico o de retención Quiste periampular de pared duodenal
<b>Cistadenocarcinoma seroso</b> <b>qTNEP*</b> Cistadenoma de células acinares Carcinoma quístico de células acinares <b>NSP*</b> Quiste epidermoide esplénico accesorio Hamartoma quístico Teratoma quístico o quiste dermoide	Quiste endometrial Quiste congénito
Adenocarcinoma ductal quístico Pancreatoblastoma quístico Neoplasia epitelial quística metastásica	
Otros	
Lesiones no epiteliales neoplásicas	Lesiones no epiteliales no neoplásicas
Neoplasias benignas no epiteliales como linfangioma Neoplasias malignas no epiteliales como sarcomas	<b>Pseudoquiste pancreático</b> Quiste parasitario

NPMI, neoplasia papilar mucinosa intraductal, NQM, neoplasia quística mucinosa, NQS, neoplasia quística serosa, qTNEP, tumor quístico neuroendocrino pancreático, NSP, neoplasia sólida pseudopapilar. \*Se resalta en negrita las lesiones de interés más frecuentes.

Las LQP tienen un diagnóstico diferencial amplio. El diagnóstico del tipo de quiste se basa en las características de imagen, y, en algunos casos, en el análisis del líquido obtenido por ultrasonido endoscópico con punción y aspiración con aguja fina (USE-PAAF). A pesar de estudios de imagen de alta calidad como la TAC, la RMN y el ultrasonido endoscópico (USE),

la clasificación correcta del tipo de quiste puede ser desafiante. Se describirán las características principales de estas lesiones. (1–4,13–16)

## **Lesiones quísticas no epiteliales no neoplásicas**

### **1. Pseudoquistes**

Un pseudoquiste pancreático representa una colección de líquido en los tejidos peripancreáticos, rodeada de una pared fibrosa de tejido de granulación, sin un verdadero recubrimiento epitelial. Su incidencia es muy baja, entre 1,6% a 4,5%. La mayoría de pseudoquistes pancreáticos suelen aparecer en pacientes con una historia conocida de pancreatitis, con mayor frecuencia en pancreatitis crónica (20% a 40%) que en pancreatitis aguda (5 a 15%). (17)

Los pseudoquistes son lesiones sin potencial maligno, que no requieren vigilancia o tratamiento si se encuentran asintomáticos. Con frecuencia resuelven espontáneamente, sin necesidad de intervención. (17)

Se debe considerar que una neoplasia quística puede ser la causa de una pancreatitis no explicada hasta en el 20% de individuos sobre la edad de 40 años, por lo que el hallazgo incidental de un quiste podría representar una neoplasia quística que haya causado el episodio de pancreatitis. Cuando el diagnóstico es incierto, un USE podría ser de utilidad para valorar la presencia de pancreatitis crónica y USE-PAAF para valorar las características del líquido del quiste. El aspirado del pseudoquiste usualmente es de coloración café, con bioquímica con niveles bajos de antígeno carcinoembrionario (ACE) y amilasa o lipasa elevadas. Estas características no siempre son precisas, dado que las neoplasias papilares mucinosas intraductales de rama secundaria (NPMI-RS) con conexión al conducto pancreático principal (CPP) también pueden



tener niveles de lipasa y amilasa elevados, glucosa por encima del límite y niveles de ACE en un rango indeterminado. La diferenciación de un pseudoquiste de un quiste neoplásico en pacientes sintomáticos es crítica por una razón adicional: los pseudoquistes pueden ser tratados con drenaje endoscópico en lugar de cirugía. (17,18)

## **Neoplasias quísticas epiteliales neoplásicas**

### **1. Neoplasias quísticas serosas**

Las NQS, también llamadas cistadenomas serosos, ocurren más frecuentemente en mujeres (75%) a partir de los 50 años. Corresponden al 30% de las LQP. Se encuentran compuestas por epitelio cuboidal con células ricas en glucógeno. Suelen ser lesiones solitarias, redondeadas, en su mayoría de aspecto microquístico (cada uno de los quistes midiendo menos de 2cm), aunque también existen variantes macroquísticas, mixtas, o de tipo sólido. Esta última variante es difícil de reconocer como estructura quística en estudios de imagen. Las características de imagen clásicas son los microquistes en un patrón de panal de abeja, con paredes y septos delgados, y sin conexión con el CPP. La cicatriz central es una imagen característica, sin embargo está presente en menos del 30% de los casos. Se localizan más frecuentemente en cuerpo y cola. (19,20)

En su mayoría, las NQS son asintomáticas, aunque en raras ocasiones pueden causar sintomatología debido a su tamaño. Estas lesiones no requieren seguimiento dado su tasa de malignización prácticamente nula. En un estudio reciente en más de 2500 pacientes con NQS, se encontró que el riesgo de desarrollo de un cistadenocarcinoma seroso era extremadamente bajo (0,1%). (19,20)

Un estudio retrospectivo costarricense de pacientes asintomáticos con NQS, a los cuales se les realizó seguimiento con USE, encontró que la mayoría de las lesiones se presentaron en mujeres, con una edad de presentación promedio a los 58 años, y eran de predominio microquístico, en concordancia a lo descrito en la literatura. Todas las lesiones fueron valoradas por USE y USE-PAAF con aguja de 22 gauge, con niveles de ACE <5ng/mL, y sin complicaciones descritas por el procedimiento. Este estudio concluye que el 70% de las lesiones con un volumen menor a 10ml no presentó crecimiento durante el período de vigilancia; mientras que las lesiones mayores de 10ml y las de subtipo macroquístico, tienen un patrón de mayor crecimiento, sugiriendo la posibilidad de vigilancia del aumento de tamaño en función de la posibilidad de desarrollo de síntomas. (19)

## **2. Neoplasias Mucinosas**

Las LQP mucinosas se encuentran tapizadas por epitelio columnar derivado de endodermo, mientras que las LQP no mucinosas se encuentran tapizadas por epitelio cuboidal simple. La clasificación de la OMS de tumores del sistema digestivo recomendaba un sistema de clasificación de displasia de 3 niveles, la cual ha sido modificada tanto en la actualización de la OMS como en el consenso de Baltimore a una clasificación más sencilla de dos niveles: displasia de bajo grado (DBG) y displasia de alto grado (DAG). En la DBG las células muestran pleomorfismo mínimo, con raras mitosis. En la DAG se observa marcada atipia arquitectural y citológica, además de actividad mitótica importante. El grado de displasia debe ser determinado por el foco de tumor con el mayor grado de displasia, sin importar el tamaño. (9–11)

*a. Neoplasias papilares mucinosas intraductales*

Las NPMI son un grupo heterogéneo de neoplasias cuya clasificación en subgrupos continúa siendo un reto, dado sus diversas características biológicas, patológicas y clínicas. Han sido reconocidas como una entidad distinta al ADP y las NQM desde hace más de 30 años. Desde ese entonces, se ha vuelto evidente que las NPMI que afectan el CPP, sus ramas secundarias, o ambas, tienen diferente riesgo de transformación maligna. (21,22)

Las neoplasias papilares mucinosas intraductales de conducto principal (NPMI-CP) y las NPMI de tipo mixto (NPMI-TM) tienen un riesgo de malignidad reportado entre 40% a 90%, aun en la ausencia de síntomas. Ocurren principalmente en la séptima década, ligeramente más frecuente en hombres (55%), y hasta un 75% se localizan en la cabeza del páncreas. Se presentan de manera asintomática en el 42% de los pacientes, pero según series quirúrgicas hasta un 70% pueden tener malignidad al momento del diagnóstico. La clasificación de las NPMI-TM usualmente se realiza luego de la resección, colocando dentro de esta categoría a NPMI-RS que no presentan afectación radiológica o importante del CPP. La revisión de estos casos ha demostrado que la afectación mínima no tiene el mismo potencial maligno y ha llevado a revisión de la definición de NPMI mixtas. (21,22)

Las NPMI-RS tienen características demográficas similares a las NPMI-CP, sin embargo las NPMI-RS tienen una tasa mucho menor de transformación maligna, reportada entre 17% a un 25%, siendo este riesgo mínimo para las lesiones pequeñas, incidentales, sin componente sólido. (21,22)

Hasta en un 40% de los casos pueden ocurrir NPMI múltiples, sin que el riesgo de transformación maligna sea mayor que en las lesiones únicas. La vigilancia debería basarse en el quiste dominante, ya que la progresión en tamaño ocurre predominantemente en éste. (23)

El linaje celular del componente papilar de las NPMI tiene significancia clínica y patológica. Se clasifican en tipos gástrico, intestinal, pancreatobiliar y oncocítico (Tabla 2). Esta clasificación se basa en la expresión de genes de mucina (MUC), arquitectura tisular y citología, donde cada subtipo tiene un riesgo particular de malignidad. Usualmente las NPMI contienen más de un subtipo, y se recomienda reportar el subtipo dominante o con mayor grado de displasia. Hasta un 15% de las NPMI muestran características no clasificables reportados como mixtos. (24–26)

La mayoría de las NPMI-RS son de tipo gástrico, caracterizado por papilas tapizadas por epitelio similar al foveolar gástrico. Es MUC5A positivo, pero MUC1 negativo, con MUC2 solo en algunas células caliciformes difusas. Este tipo es típicamente de bajo grado, y solo un pequeño porcentaje desarrolla carcinoma. Sin embargo, cuando se desarrolla una lesión invasora, usualmente es carcinoma del tipo tubular, con un comportamiento agresivo similar al del ADP. (24–26)

Una proporción significativa de las NPMI-RS son del tipo intestinal, las cuales son similares a los adenomas colónicos, distinguido por arquitectura vellosa y mucina basofílica pálida, mostrando expresión difusa de CDX2 y MUC2. Usualmente se presenta en NPMI-CP, extensos y con mayor tendencia a presentar mutaciones de GNAS. Se documenta carcinoma invasor en la tercera parte de NPMI de tipo intestinal que son resecadas. Este tipo suele degenerar a carcinoma invasor del tipo coloide (CDX2 y MUC2 positivo), con un comportamiento relativamente indolente. (24–26)

El tipo oncocítico, previamente llamado neoplasia papilar intraductal oncocítica, se caracteriza por lesiones quísticas grandes, multiloculares. En la histología se observan células oncocíticas de aspecto monótono y proliferación florida, con arborización compleja. Las células oncocíticas forman lúmenes intraepiteliales con expresión frecuente de MUC6. Este tipo tiende a ser grande, con una naturaleza intraductal, con invasión limitada y relativamente poco común. Suelen tener comportamiento relativamente indolente. Las mutaciones de KRAS y GNAS, frecuentes en otros tipos de NPMI, son rara vez detectadas en este subtipo. Muchos de estos casos solían describirse como cistadenocarcinoma. (24–26)

En el tipo pancreatobiliar se designan las NPMI con células cuboidales con citología de alto grado. Es el menos común y menos caracterizado, descrito como una versión de alto grado del tipo gástrico por algunos autores. Algunos tienen una morfología y patrón distintos que plantea un linaje separado. Usualmente el carcinoma invasor asociado es del tipo tubular con un comportamiento agresivo. (24–26)

Como otras neoplasias productoras de mucina, la NPMI presenta un perfil característico de producción de mucina. La mucina pertenece a una gran familia de proteínas extracelulares hiperglicosiladas producidas por las células epiteliales, y juega un rol importante tanto en procesos fisiológicos como patológicos. El MUC2 se caracteriza por la formación de polímeros largos, lo que le confiere una alta viscosidad en soluciones acuosas. Se encuentra expresado de manera difusa y uniforme en las NPMI de tipo intestinal. Como fue descrito anteriormente, los tipos epiteliales pancreatobiliar y gástricos expresan de manera preferencial MUC1 y/o MUC5. Las propiedades formadoras de geles del MUC2 se han considerado un factor clave en la biología indolente de los carcinomas coloides en órganos exocrinos (mama y páncreas), obstaculizando la extensión del tumor a otros órganos. (27)

En algunas ocasiones es clínicamente posible predecir el subtipo específico de manera preoperatoria. Si se logra tomar una muestra del componente papilar en una biopsia preoperatoria, ya sea USE-PAAF o de otro tipo, puede ser posible utilizar esta subclasificación. Un estudio obtuvo el 79% de las subclasificaciones a partir del jugo pancreático obtenido por medios endoscópicos. La tabla 2 describe las características de los subtipos histológicos de las NPMI. (24–26)

Está bien establecido que el tipo de carcinoma invasor, ya sea coloide o tubular, tiene implicaciones pronósticas, y por lo tanto debería ser parte del reporte histológico de las NPMI. Los carcinomas coloides se encuentran caracterizados por provenir exclusivamente de una diferenciación de tipo intestinal, con mejor pronóstico que los carcinomas tubulares. (24–26)

Tabla 2. Clasificación morfológica de subtipos histológicos de NPMI

Subtipo	Morfología	Expresión Inmunohistoquímica						% NPMI	% Progresión e invasión	Tipo de carcinoma
		MUC1				CDX2 o Citoqueratina 20	Parafina hepatocitaria			
		1	2	5aC	6					
Gástrico	Papilas gruesas digitiformes	–	–	+	+	–	–	46-63	10	Tubular (79%)
Intestinal	Papilas vellosas	–	+	+	–	+	–	18-36	40	Coloide más que tubular
Pancreato-biliar	Papilas delgadas complejas ramificadas	+	–	+	+	–	–	7–18	68	Tubular (82%)
Oncocítico	Papilas gruesas complejas ramificadas, con lumen intracelular e intraepitelial	+	–	+	+	–	+	1–8	50	Tubular más que coloide

NPMI, neoplasia papilar mucinosa intraductal, MUC, gen de mucina.

*b. Neoplasias quísticas mucinosas*

Estas neoplasias ocurren casi exclusivamente en mujeres debido a la presencia de estroma de tipo ovárico. Se presentan usualmente en edad media (50 años) y su localización suele ser en cuerpo y cola de páncreas. La mayoría son macroquísticos, y en algunas ocasiones pueden observarse calcificaciones periféricas dando una imagen de cáscara de huevo. A diferencia de las NPMI, usualmente no hay comunicación con el CPP. Tienen potencial de transformación maligna, sin embargo el riesgo es menor que el de las NPMI. (28)

Un estudio de 2015 sobre las características clínicas y patológicas de estas lesiones documentó que más del 98% de NQM ocurrieron en páncreas distal y en mujeres perimenopáusicas con una media de edad de 47 años, similar a la literatura previa. Un 16% de las NQM de esta cohorte desarrollaron carcinoma invasor, comparándose a series anteriores con incidencias de 12 y 13%, aunque existen series japonesas que describen incidencias tan bajas como 3,9%. Su frecuencia fue mayor en pacientes con formación de nódulos mayores a 1cm, así como en tumores de mayor tamaño (solo 14% en tumores de menos de 5cm, y ninguno en menores de 3cm). Así mismo, los niveles de Ca 19-9 mayores a 37U/L eran más comunes en tumores invasores. En este estudio, hasta un 79% de los carcinomas invasores de las NQM eran de tipo epitelial tubular que es morfológicamente indistinguible del ADP. No se describen carcinomas de tipo coloides, y el resto fueron catalogados como indiferenciados. (28)

Mientras que las NQM sin invasión tienen un excelente pronóstico (100% a 5 años), las lesiones con invasión tienen un comportamiento clínico más agresivo, con tasas de supervivencia a 3 y 5 años de 44% y 26%. Este comportamiento contrasta con la literatura previa, donde la supervivencia a 5 años había sido de 57% a 63%. Aun así, el comportamiento de esta neoplasia

suele ser más benigno que los carcinomas derivados de las NPMI, que reportan supervivencias a 5 años de 10 a 15%. (28)

Es importante anotar que los carcinomas derivados de lesiones quísticas tienen comportamiento agresivo, pero tienen mejor pronóstico que los carcinomas invasores primarios, lo cual sugiere propiedades biológicas distintas. Este estudio concluye que, por sus características, las NQM pueden recibir seguimiento similar al planteado en las guías para NPMI. (28)

### **3. Neoplasias sólidas pseudopapilares**

Las NSP son lesiones raras que representan el 0,17% al 2,7% de todos los tumores pancreáticos. Fueron descritas inicialmente por Frantz en 1959, como tumores quísticos papilares pancreáticos. Se clasificaron como tumores quísticos pseudopapilares en 1996 por la OMS, quienes las reclasificaron en NSP en 2010. La clasificación de la OMS los describe como neoplasias malignas de bajo grado compuestas de células epiteliales monomórficas poco cohesivas que forman estructuras sólidas y pseudopapilares. Estas neoplasias frecuentemente sufren degeneración quística hemorrágica. Son mucho más frecuentes en mujeres jóvenes, con una edad de presentación promedio de 20 años, aunque se han descrito en niños y en adultos mayores de 50 años. Se ha descrito que cuando estos tumores se presentan en pacientes masculinos, hay una tendencia a que se manifiesten a edades mayores y con un comportamiento más agresivo. Un estudio comparativo retrospectivo sugiere que las características de estas lesiones no difieren según la edad, a excepción de un mejor pronóstico en niños. (10,29–31)

Se ha descrito que las NSP de mayor tamaño son más frecuentes en cuerpo y en cola, pero pueden ocurrir en cualquier parte del páncreas. El diagnóstico se realiza mediante los hallazgos



clínicos, imagenológicos e histopatológicos. Clínicamente, estos tumores no presentan cuadros clínicos característicos, pero en la mayoría de los casos sintomáticos se documenta dolor abdominal, masa abdominal palpable, ictericia o pérdida de peso. Una serie pequeña de casos publicada en nuestro país en 2019, documentó un porcentaje del 46% de pacientes con dolor abdominal y un 15% con pérdida de peso. (30–32)

Con la aparición y la mejoría de técnicas diagnósticas de imagen ha aumentado la incidencia de esta patología. En diferentes series quirúrgicas se han descrito como hallazgo incidental en el 50% de los casos. Estos tumores suelen tener un comportamiento indolente, siendo el procedimiento quirúrgico la primera línea de tratamiento, con la que se ha logrado una excelente supervivencia a largo plazo. (30–32)

Los hallazgos de imagen típicos son un borde regular, bien delimitado, con una estructura interna heterogénea. Se pueden utilizar múltiples modalidades diagnósticas: TAC, ultrasonido transabdominal, RMN o USE, siendo la tomografía el primer estudio diagnóstico hasta en el 50% de los casos. En la serie de casos costarricense ya mencionada, un 54% de las lesiones fue documentado por ultrasonido transabdominal. Un estudio multicéntrico japonés reciente, describió en imágenes de TAC un componente quístico solo en un 31% de las lesiones y calcificaciones internas hasta en el 48%. La mitad de las calcificaciones se describían en cáscara de huevo. Las lesiones de menor tamaño, en especial las menores de 2cm, suelen tener mayor componente sólido con una captación homogénea del contraste, el cual se vuelve más heterogéneo con el aumento en el diámetro del tumor. En RMN, estos tumores presentan baja intensidad en T1, e hiperintensidad en T2 y difusión; aunque se puede observar hiperintensidad en T1 en tumores con hemorragia. Se ha reportado que la apariencia en hombres es

predominantemente lobulada, mientras que en mujeres es oval. En hombres se describe un tumor más sólido, mientras que lesiones quísticas o predominantemente quísticas son más frecuentes en mujeres. En USE se observan bordes mejor definidos, con quistes hasta en un 47% de las lesiones, siendo el método más sensible para el componente quístico. Estudios internacionales multicéntricos reportan que el USE-PAAF mejora el diagnóstico preoperatorio a un 82,4%. (30–32)

En la actualidad, la histopatogénesis de las NSP se desconoce, pese a múltiples teorías que intentan definir su origen en las células acinares, ductales, endocrinas o primordiales; no obstante, las características radiológicas e inmunofenotípicas no correlacionan adecuadamente con las células pancreáticas normales, lo que dificulta la explicación de su formación. Lo que sí se conoce es que, regularmente estos tumores expresan alfa-1-antitripsina, alfa-1-antiquimotripsina y vimentina. Ante la imponente predominancia femenina, se ha considerado que los estrógenos y la progesterona tienen cierta relación con su origen, siendo que a pesar de que los receptores de estrógenos se encuentran ausentes en la mayoría de los casos, los de progesterona sí se encuentran con gran frecuencia. Estos tumores presentan inmunohistoquímica positiva para los marcadores  $\beta$ -catenina, vimentina y CD10. Se ha observado histológicamente un comportamiento agresivo del tumor hasta en el 10% de los especímenes resecados, con invasión linfovascular y perineural, aun con morfología por imágenes previas normal. (10,30,31)

A diferencia del ADP, las NSP tienen un comportamiento biológico poco agresivo, con una tasa de progresión tumoral lenta, un pronóstico usualmente bueno y una mortalidad específica menor a un 2%. Sin embargo, no se debe menospreciar su potencial maligno con capacidad de invasión

local y metastásica. Se han descrito una serie de factores de riesgo que indican peor pronóstico, como lo son: tumores mayores a 5 cm, sexo masculino, necrosis intratumoral, atipia celular, e invasión vascular, perineural o regional. Hay estudios que no relacionan el tamaño de la lesión con su potencial maligno. (10,30,31)

Ante su potencial maligno, el manejo primordial de las NSP suele ser quirúrgico, con múltiples técnicas descritas según su localización o compromiso local. El resultado posquirúrgico de estos pacientes es muy bueno, siendo raras las metástasis a ganglios linfáticos (0,3 a 0,5%), con resultados similares en cirugías laparoscópica vs abierta, sobre todo en pancreatectomía distal. La resección quirúrgica completa es importante para buenos resultados a largo plazo, pero estudios sugieren que la disección ganglionar profiláctica no es necesaria. La tasa de recurrencia es muy baja en tumores con invasión extracapsular. (10,30,31)

Estos tumores pueden tener invasión a estructuras adyacentes como duodeno, bazo y vena porta, e inclusive metástasis a hígado y pulmón. Es importante recalcar que ante la presencia de invasión extrapancreática local o metastásica, no se encuentra contraindicado el abordaje quirúrgico, el cual debería realizarse como monobloque con estructuras vasculares y locales incluidas, en algunos casos sin necesidad de realizar linfadenectomía, ya que la diseminación por esta vía no es común. (10,30,31)

#### **4. Neoplasias Neuroendocrinas**

##### *a. Tumores quísticos neuroendocrinos de páncreas*

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) se desarrollan a partir de las isletas de Langerhans y exhiben fenotipos heterogéneos. Son raros y usualmente no funcionales, con una

incidencia estimada en Estados Unidos de 4 a 5 individuos por 100000 habitantes, comprendiendo del 1% al 5% de las neoplasias pancreáticas. (33–35)

Aunque las primeras descripciones datan de 1940, no se reconocieron como entidad específica hasta 2008. Tienen una frecuencia similar en hombres y mujeres, con pico de presentación a los 60 años, y una localización predominantemente en cuerpo y cola pancreática. Pueden ser de morfología sólida, quística o mixtos. Pueden ocurrir de manera esporádica o en individuos con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM-1). Los qTNEP representan entre el 13-17% de los tumores neuroendocrinos, y el 9-10% de los tumores quísticos resecados. (33–35)

Debido a su baja incidencia, es poco conocido su comportamiento biológico. Se describe que aproximadamente un 45% de los casos se presenta de forma incidental. En consecuencia a la difusión de métodos diagnósticos de imagen con mayor sensibilidad y especificidad, su incidencia en los últimos años ha aumentado, por lo que han sido motivo de publicación de casos y series clínicas. (33)

El diagnóstico diferencial con otras lesiones quísticas y sólidas del páncreas puede ser difícil, ya que en muchos casos se diagnostican de forma incidental y presentan gran variabilidad clínica: funcionantes, no funcionantes, esporádicos o hereditarios. El diagnóstico radiológico tiene poca especificidad, ya que las imágenes son similares a otras lesiones quísticas del páncreas. Usualmente se requiere USE-PAAF para un diagnóstico preciso. (33)

A diferencia de los tumores sólidos, los qTNEP funcionantes tienen una supervivencia global menor, posiblemente en relación a la mayor incidencia de NEM-1, el cual es un diagnóstico que siempre se debe descartar. El fenotipo de los qTNEP asociados a síndrome de NEM-1 es

distinto clinicopatológicamente de los esporádicos, con presentación en pacientes más jóvenes, un mayor porcentaje de tumores funcionantes, generalmente múltiples y localizados en la cola del páncreas. La supervivencia libre de enfermedad de los tumores hereditarios es inferior a la descrita en los tumores esporádicos, debido a la presencia de tumores multicéntricos y metástasis ganglionares. (33)

Los qTNEP representan una entidad clínica y patológica diferenciada de los sólidos y debe incluirse en el diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas del páncreas. Parece oportuno seguir los mismos criterios en la estadificación y respecto a la resecabilidad ( $\leq 2$  cm), tanto en los casos esporádicos como en los hereditarios. (33)

Según la clasificación para estadiaje patológico de los tumores neuroendocrinos de páncreas (ENETS) publicada en 2010, la mayoría de los tumores corresponden a estadios iniciales limitados al páncreas (I, IIa y IIb), con un buen pronóstico tras la resección y con una supervivencia libre de enfermedad a 1, 5 y 10 años del 98,5%, 91,5% y 91,5% respectivamente. En los estadios más avanzados (IIIb y IV) la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente inferior, con un 100%, 54,2% y 54,2% a 1, 5 y 10 años respectivamente. El índice ki-67 se encuentra bajo en el 85,3% de los casos e intermedio en el 14,9%, similar a las series referidas en los tumores sólidos, con concordancia con el valor pronóstico de la clasificación ENETS y de la OMS para los qTNEP. (33,34)

Aunque el manejo de los qTNEP generalmente ha sido quirúrgico, el aumento en el diagnóstico incidental lo ha vuelto motivo de controversia, especialmente en pacientes con elevado riesgo quirúrgico o de edad avanzada. Cerca del 50% de los pacientes con qTNEP no fueron

adecuadamente diagnosticados antes de la cirugía, inclusive en centros especializados de alto volumen. (33–35)

Series grandes de casos han denotado que los qTNEP son menos propensos a demostrar necrosis tumoral, invasión linfovascular, afectación ganglionar o metástasis a distancia, con un grado histológico y estadiaje más bajos, sugiriendo que estos pueden representar una entidad distinta, más favorable. Estudios más nuevos han clasificado los qTNEP en función del componente quístico, concluyendo que los tumores neuroendocrinos puramente quísticos representan un subgrupo que puede ser seguido clínica o radiológicamente sin una resección inmediata, debido a su evolución benigna. Estos resultados deben tomarse con cautela, dada la ausencia de estudios prospectivos que validen esta estrategia. Las guías europeas de manejo de estas lesiones aun sugieren la resección de lesiones de 2cm o mayores. (33,35–37)

## **5. Otras lesiones quísticas de páncreas**

Otras LQP más raras incluyen a los quistes simples epiteliales (revestidos de epitelio verdadero), quistes linfoepiteliales, y quistes mucinosos no neoplásicos; todos estos sin riesgo de malignidad. En raras ocasiones, el ADP y el adenocarcinoma de células acinares pueden tener degeneración quística y simular otras LQP. (18)

Patologías frecuentes con patrones similares pueden provocar confusión y se deben considerar en el diagnóstico diferencial. Un ejemplo de esto es la pancreatitis crónica que puede tener imágenes similares a las NPML. Así mismo, la diferenciación entre LQP puede ser compleja. Los pseudoquistes pancreáticos pueden confundirse con NQS y NQM, con un manejo y seguimiento

muy diferentes. Las NQS pueden ser difíciles de diferenciar de una NPMI solo por características de imagen, y algunas variantes sólidas de NQS pueden confundirse con qTNEP o NSP. (18)

La tabla 3 resume las principales características clínicas y demográficas de las LQP más comunes.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de las LQP

Características	NQS	NQM	NPMI-CP		NPMI-RS	NSP	qTNEP	Pseudoquiste
Edad	50-70 años	40-60 años	60-70 años			20-40 años	40-50 años	40-60 años
Género	75% Femenino	90-95% Femenino	Similar			>80% Femenino	Similar	>75% en hombres
Presentación Clínica (Diferente de hallazgo incidental)	Dolor abdominal, efecto de masa	Dolor abdominal, relacionado a malignidad	Ictericia, pancreatitis, insuficiencia exocrina, relacionado a malignidad			Dolor abdominal, efecto de masa	Dolor abdominal, efecto de masa (usualmente no funcional)	Dolor abdominal, efecto de masa, pancreatitis previa
Características Típicas en Imágenes	Microquística (Panal de abeja) y cicatriz central Variante macroquística	Unilocular, macroquística	Dilatación CPP con/sin dilatación de ramas 2ª	Dilatación de ramas 2ª		Masa sólida y quística	Masa sólida y quística, hipervascular	Masa quística
Patología	Benigno, crecimiento lento	Estroma de tipo ovárico	4 tipos histológicos: intestinal, gástrico, oncocítico y pancreatobiliar			Comportamiento más benigno	Mayoría no funcionales	Benigno
Localización	Cualquiera 50% cuerpo/cola	Cuerpo y cola	Principalmente cabeza			Cualquiera	Cualquiera	65% cuerpo/cola
Conexión o relación con CPP	No	No	Si			No	No	Si
Solitario vs multifocal	Solitario	Solitario	Solitario/multifocal			Solitario	Solitario	Solitario
Potencial maligno	Mínimo (<1% a nulo)	10-39%	36-100%	11-30%		10-15%	10%	0%
USE-PAAF	Líquido claro Amilasa y/o lipasa bajas ACE bajo Glucosa normal	Líquido claro y viscoso Amilasa y/o lipasa variables ACE normal o alto Glucosa baja	Líquido claro y viscoso Amilasa y/o lipasa altas ACE alto Glucosa baja			Líquido sanguinolento Amilasa y/o lipasa bajas ACE bajo	Amilasa y/o lipasa bajas ACE bajo	Líquido café Amilasa y/o lipasa altas ACE bajo Glucosa baja

NQS, neoplasia quística serosa, NQM, neoplasia quística mucinosa, NPMI-CP, neoplasia papilar mucinosa intraductal de conducto principal, NPMI-RS, neoplasia papilar mucinosa intraducta de rama secundaria, NSP, neoplasia sólida pseudopapilar, qTNEP, tumor quístico neuroendocrino pancreático, CPP, conducto pancreático principal, USE-PAAF, punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico, ACE, antígeno carcinoembrionario.



## **CAPÍTULO 2**

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO**

#### **Presentación Clínica**

Como se planteó con anterioridad, la mayoría de LQP son un hallazgo incidental en estudios de imagen transversales realizados por indicaciones no relacionadas con patología pancreática. Síntomas pancreáticos típicos como pancreatitis, ictericia o diabetes mellitus (DM) de inicio reciente están ausentes en la mayoría de pacientes. (5,27)

La mayoría de los quistes pancreáticos son asintomáticos, y la naturaleza no específica de los síntomas requiere discernimiento clínico, por lo que se debe tener precaución para atribuir síntomas a una LQP. En series quirúrgicas los quistes sintomáticos tienen más probabilidad de ser malignos, y dentro de los quistes pancreáticos sintomáticos resecaados, los quistes productores de mucina son los más comunes. (18,27)

Los síntomas descritos con mayor frecuencia son el dolor abdominal en un 69%, la pérdida de peso en un 38%, pancreatitis en un 36%, ictericia en un 18%, dolor dorsal en un 18%, masa palpable en un 5% y llenura postprandial en un 4%. En esta lista de síntomas inespecíficos, el dolor abdominal usualmente no es atribuible al quiste, aun cuando esta sea la indicación del estudio de imagen. (18,27)

De igual manera se debe tener cautela en el diagnóstico cuando existe pancreatitis asociada. En una serie quirúrgica, un 44% de los pacientes que presentaron un episodio de pancreatitis

tuvieron un diagnóstico inicial de pseudoquiste pancreático, con diagnóstico histológico final de quistes neoplásicos posterior a la resección. (18,27)

La pancreatitis aguda tiene prevalencias reportadas en pacientes con NPMI entre 12% y 67% en diferentes series, sin embargo estos datos son de series quirúrgicas y probablemente se encuentran sobreestimados. Se plantea que esta puede estar relacionada con producción masiva de mucina, con la posibilidad de obstrucción del CPP por tapones de mucina. (27)

La compresión extrínseca del conducto biliar por una LQP puede causar obstrucción del flujo, llevando al desarrollo de ictericia. Sumado a esto, la ictericia puede ser secundaria a tapones de mucina en el conducto biliar común o invasión tumoral directa. La ictericia y la pancreatitis suelen estar asociadas a neoplasia avanzada, pero también pueden suceder en LQP sin malignidad. Un estudio retrospectivo reciente de 325 pacientes con resección de NPMI, encontró historia compatible con pancreatitis aguda en el 21% de los casos, asociada principalmente a compromiso del conducto principal (OR 1,87), DAG o carcinoma invasor (OR 1,97), y subtipo intestinal (OR 4,69); con una recurrencia posterior a la cirugía de menos del 14%. Este estudio plantea la posibilidad de que la NPMI de tipo epitelial, al marcar por MUC2 y CDX2, y siendo la MUC2 una glicoproteína de la mucina formadora de un gel con alta viscosidad y baja solubilidad, podría precipitar los episodios de pancreatitis aguda al causar obstrucción funcional de los conductos pancreáticos. (27)

## Diagnóstico

### 1. Técnicas de imagen

El incremento en el uso de técnicas de imágenes de alta calidad y la tendencia a que individuos sanos se realicen estudios de transversales de imagen por tamizaje, han aumentado la detección de las LQP. Su prevalencia tiene una marcada variación entre estudios y según la técnica de imagen utilizada. (1–3)

El US de abdomen detecta un 0,21% de lesiones, la TAC un 2,6%, y la RMN o la colangiopancreatografía por RMN (CP-RMN) detectan lesiones en un 2,4% y hasta un 47% de los sujetos sometidos a estudios abdominales. En estudios de autopsias, se describe la presencia de LQP hasta en un 50% de los pacientes, siendo la edad avanzada uno de los factores relacionandos, mientras que el género no ha demostrado relación. Estudios más nuevos han demostrado incidencias en RMN, siendo el estudio de elección para estas lesiones, de entre 9% y 13% en poblaciones sin patología pancreática previa. (1–4,13–16)

Dado que el pronóstico y manejo de las LQP varían de acuerdo con el tipo, la distinción entre los diferentes subtipos puede ser crucial. El abordaje diagnóstico de las LQP consiste en una TAC con protocolo de páncreas y/o una RMN con gadolinio con CP-RMN; con la realización de USE si se encontrara indicado. Esta indicación se basa tanto en el hallazgo de características clínicas o radiológicas sospechosas, como nódulos, dilatación del conducto pancreático y/o engrosamiento de la pared quística, así como en la necesidad de obtener una muestra de líquido del quiste para citología y análisis bioquímico, siempre y cuando un diagnóstico más certero pueda cambiar el manejo del paciente. (4–7)

Los estudios de imagen se realizan para definir mejor las características de los quistes. Por lo tanto, los métodos utilizados dependen del método de imagen inicial que detectó la lesión en cuestión. La TAC y la RMN son útiles para confirmar y caracterizar lesiones quísticas previamente identificadas por medio de US transabdominal. En lugares con recursos limitados, la TAC puede ser la mejor opción para la evaluación de estas lesiones, sobretodo por su mayor disponibilidad. (4–7)

La RMN y la CP-RMN son el método de elección para el diagnóstico y seguimiento de las LQP, dado que la exposición repetida a radiación ionizante de la TAC aumenta el riesgo de malignidad. Aunque la mayoría de los pacientes acumulan un riesgo bajo de cáncer inducido por radiación, se estima que aproximadamente un 7% de los pacientes que se someten a los estudios de imagen presenta un incremento en el riesgo que excede el 1%. Además, la RMN y la CP-RMN son más sensibles que la TAC para identificar una conexión con el conducto pancreático y la presencia de septos internos o nódulos murales hipercaptantes (componente sólido dentro del quiste). Dentro de sus desventajas se encuentra la disponibilidad, el costo y su restricción en pacientes portadores de implantes metálicos o que no toleren espacios cerrados, sobretodo considerando la duración del procedimiento. (4–7)

El USE es una herramienta diagnóstica muy útil en la evaluación de las lesiones quísticas de páncreas. La proximidad del páncreas con el estómago y duodeno permite una visualización excepcional, permitiendo una buena caracterización de lesiones pancreáticas, entre ellas las LQP. Este estudio evita la exposición del paciente a radiación y ofrece la opción de toma de muestras a través de USE-PAAF. Sin embargo, es un procedimiento invasivo, operador dependiente y

limitado a centros con experiencia. Se puede utilizar para evaluar la presencia de nódulos murales con una sensibilidad y especificidad de 75% y 83% respectivamente. Es en especial útil en pacientes donde la información que puede brindar la caracterización de componente sólido y la muestra de líquido quístico puede cambiar la conducta de manejo. (19)

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se encuentra raramente indicada. La toma de muestras de tejido tiene un bajo rendimiento diagnóstico (a diferencia del USE). (38–40)

## **2. Características de imagen**

Como se ha discutido con anterioridad, las NPMI pueden ser clasificadas morfológicamente de acuerdo con su localización y extensión dentro del sistema ductal: NPMI-CP, NPMI-RS y NPMI-TM. Las NPMI-CP pueden ser reconocidas por la dilatación abrupta del CPP. En algunos casos, en la endoscopia se puede observar un ámpula protruida con salida de material mucinoso denso (ámpula en “fish-eye” o en “ojo de pez”), la cual es patognomónica. Las NPMI-RS pueden reconocerse por la dilatación de ramas secundarias del conducto pancreático principal, o como una lesión quística en “racimo de uvas” que se asocia con el conducto pancreático principal. Las NPMI-TM cumplen criterios de ambos tipos. Las NPMI se presentan más frecuentemente en la cabeza del páncreas (70%), pero el 20% ocurren en el cuerpo o la cola, y 5-10% son multifocales. (21,22)

En contraste con los IPNM, las NQM se localizan principalmente en el cuerpo y la cola del páncreas y suelen ser uniloculadas o macroquísticas septadas. (41,42)

Las variedades morfológicas de las NQS incluyen la microquística, la macroquística, una combinación de ambas variedades o la sólida. Las NQS microquísticas se encuentran compuestas de múltiples espacios quísticos pequeños con apariencia en panal de abeja, mientras que las lesiones macroquísticas consisten en quistes de mayor tamaño en menor cantidad. Puede observarse una cicatriz o calcificación central. Las NQS pueden ser uniloculares, sin embargo esta variante es rara. La apariencia macroquística de las NQS puede ser difícil de distinguir de las NQM o de las NPMI-RS, y puede requerir USE-PAAF con determinación de ACE. Las NQS sólidas pueden ser difíciles de distinguir de las NSP. (20,43–45)

Las NSP suelen ser bien delimitadas y regulares, con una estructura interna heterogénea como hallazgos de imagen típicos. La presentación más común es una masa mixta quística y sólida, aunque también pueden observarse como una masa quística o una masa quística calcificada. Como ya se describió, las lesiones de menor tamaño tienen un componente más sólido, con lesiones menores de 2cm observándose homogéneas, volviéndose más heterogéneas con el aumento en el diámetro del tumor. (30–32)

Los qTNEP usualmente se observan como una masa mixta quística y sólida en el páncreas, pero pueden observarse lesiones de componente quístico. Su diagnóstico diferencial solo por estudios de imagen es difícil y usualmente requieren de USE-PAAF para realizar el diagnóstico diferencial. (33–35)

El diagnóstico diferencial de las LQP puede ser muy complejo y los estudios de imagen iniciales muchas veces no logran definir el tipo de lesión y el riesgo de malignidad la misma. Si durante el abordaje diagnóstico existe duda en cuanto al manejo de una lesión particular, se recurre a técnicas como el USE-PAAF con muestra de líquido del quiste para lograr definir con más

certeza el tipo de lesión y su manejo más apropiado. También se describen otras técnicas nuevas que se suman a este recurso para tratar de definir mejor las diferentes características de la lesión.

### **3. Análisis del líquido del quiste**

En las LQP, la USE-PAAF permite la valoración histopatológica, la identificación de mucina extracelular, un análisis bioquímico y un análisis de marcadores moleculares. Se ha recomendado para lesiones de más de 15mm. Es un procedimiento con una baja tasa de complicaciones, como lo son dolor abdominal, infección, sangrado intraquístico o pancreatitis, con una frecuencia descrita de un 2% a un 3%. (46–48)

Un metanálisis con 5124 pacientes describió una tasa de eventos adversos del 2,6%, siendo la mayoría leves, autolimitados y sin requerimiento de manejo médico, con una mortalidad del 0,19%. El tipo de aguja no demostró diferencia estadísticamente significativa. Comúnmente se utiliza profilaxis antibiótica previo a la punción, sin embargo este manejo se basa en la práctica clínica prolongada y no en evidencia. La siembra tumoral por punción es extremadamente rara en toma de muestras por USE, por lo que no hay riesgo aumentado de metastasis peritoneal. (46–48)

En general, la interpretación de los resultados de marcadores bioquímicos en el líquido del quiste es un ejercicio complejo de reconocimiento de patrones, y debería ser reservado para pacientes donde la información adicional va a tener un impacto en la toma de decisiones quirúrgicas. A continuación, se describen los parámetros que pueden ser analizados éste. (4,5,49)

a. Signo de la cuerda

El signo de la cuerda es el indicador macroscópico más informativo en la diferenciación de LQP mucinosas y no mucinosas. Las neoplasia mucinosas contienen un líquido altamente viscoso, por lo que al colocar una gota del aspirado entre los dedos pulgar e índice y separarlos, se genera un filamento. Una longitud de más de 3,5mm es indicativa de LQP mucinosa con una sensibilidad del 58% y una especificidad del 95%. La principal limitación de esta prueba es la subjetividad que existe en su valoración. (50,51)

b. Antígeno carcinoembrionario

El antígeno carcinoembrionario (ACE) es de los parámetros bioquímicos más útiles en diferenciación de LQP mucinosas de no mucinosas. Sin embargo, no diferencia entre la malignidad y benignidad de una lesión. Es una glicoproteína del epitelio endodérmico embrionario, y dado que las LQP mucinosas están tapizadas con células columnares epiteliales derivadas del endodermo, son capaces de producirla. El epitelio cuboidal simple de las lesiones no mucinosas deberían contener muy poco o no contener ACE. (47,52,53)

El valor de corte aceptado en las guías actuales de la IAP y europeas es de 192ng/mL, el cual tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 84% para el diagnóstico diferencial entre lesiones quísticas mucinosas y no mucinosas, con un 80% de precisión. Este rendimiento fue significativamente mejor en comparación con la citología (59%) o el USE solos (51%), basados en un estudio prospectivo multicéntrico. Estos hallazgos fueron apoyados por metanálisis posteriores. (54)

Un aumento en el límite aumenta la especificidad a expensas de la sensibilidad. Por ejemplo, una concentración mayor a 800ng/mL tiene una especificidad del 98% en el diagnóstico de quistes



mucinosos. Una revisión sistemática presentada como un abstract en 2018, sugirió un valor de corte óptimo en 20ng/mL con sensibilidad del 91% y especificidad del 93%. Sin embargo son datos que aun deben validarse en estudios prospectivos. Es importante notar que un nivel bajo de ACE no excluye un quiste mucinoso, aunque algunos estudios plantean un valor límite menor de 5mg/mL con un 50% de sensibilidad y un 85% de especificidad para orientar el diagnóstico hacia qTNEP, NQS o pseudoquiste. (47,52,53)

c. Amilasa

Un biomarcador adicional es la amilasa. Un nivel elevado en el líquido del quiste sugiere una conexión entre el quiste y el sistema ductal pancreático, como la presente en NPMI y pseudoquistes. Es importante considerar que en NPMI la elevación no es uniforme, y que las NQM pueden tener niveles elevados. Una de sus utilidades es que en presencia de niveles menores a 250U/L es raro el diagnóstico de pseudoquiste. (52)

d. Glucosa

Los niveles de glucosa en el líquido del quiste también han sido descritos como un biomarcador potencial de LQP mucinosas, con precisión diagnóstica similar al ACE, amilasa y citología, pero con mayor eficiencia. La glucosa, ya sea medida por laboratorio, glucómetro, o tira reactiva, es significativamente menor en LQP mucinosas comparadas con las lesiones no mucinosas. La medición de glucosa es ventajosa dada la facilidad de realización, al ser una prueba rápida, disponible, de bajo costo y que requiere mínima cantidad de líquido (de 2μL a 50μL para análisis por glucómetro y laboratorio respectivamente). Es un marcador bioquímico prometedor, sin embargo la evidencia aun es escasa, sin estudios prospectivos grandes que confirmen su utilidad. (55,56)

Un estudio de 2015 basado en el estudio de Pak et al de 2013, con 65 muestras de líquido del quiste con correlación histológica, analizó la precisión diagnóstica de glucosa. Un nivel menor a 50mg/dL demostró una sensibilidad del 88% y una especificidad del 78% en el diagnóstico de un quiste mucinoso; comparable al ACE que tuvo una sensibilidad de 77% y una especificidad del 83%. También se observó que la combinación de ambos parámetros tuvo una sensibilidad del 100%, lo cual significaría que niveles de glucosa >50mg/dL y un ACE <192ng/mL son diagnósticos de un quiste no mucinoso, lo cual generaría un impacto significativo en el manejo de estas lesiones. Sin embargo, la baja especificidad de esta combinación (33%) genera que la precisión diagnóstica sea similar al uso de glucosa o ACE solos. En un análisis secundario se documentó que la precisión diagnóstica de la glucosa para el diagnóstico de NQS es de 88% a 91%, lo cual es clínicamente relevante, dada el raro potencial maligno de este tipo de lesiones.(55)

Un estudio más grande de 2017 comparó las muestras de 153 pacientes con correlación histológica demostró que con un límite  $\leq 50\text{mg/dL}$ , la glucosa del líquido del quiste tenía un 92% de sensibilidad, 87% de especificidad y 90% de precisión diagnóstica para lesiones mucinosas. En comparación, el ACE tenía un 58% de sensibilidad, 96% de especificidad y 69% de precisión diagnóstica. Basandose en estos hallazgos, se concluye que la glucosa tendría ventajas significativas y debería usarse de rutina para diferenciar LQP mucinosas.(56)

*e. Estudios genéticos*

La habilidad de obtener líquido de los quistes tiene una aplicación prometedora en el diagnóstico molecular de las lesiones. Ya existen análisis de secuenciación extensos sobre los genes del PDA, reafirmando la presencia de cuatro genes alterados en la vasta mayoría de tumores: el oncogen KRAS y los genes supresores de tumores TP53, CDKN2A y SMAD4, así como numerosos otros con mucha menor prevalencia. (57,58)

El estudio de ácido desoxirribonucleico (ADN) en el líquido del quiste se ha planteado tanto para diferenciación de LQP mucinosas y no mucinosas, como entre subtipos de lesiones mucinosas y entre lesiones premalignas o con neoplasia avanzada. Los genes mutados son liberados en el líquido pancreático luego de la muerte celular y tienen potencial para ser utilizados como biomarcadores. La secuenciación del ADN de nueva generación a partir del líquido del quiste, puede identificar mutaciones genéticas que podrían distinguir las NPMI de otras lesiones quísticas. Mutaciones detectadas en KRAS y/o GNAS son sensibles y específicas para IPNM pero no para NQM. Un estudio prospectivo de 102 pacientes con patología quirúrgica reportó una sensibilidad de 89% y una especificidad del 100% para la detección de estas mutaciones en NPMI y NQM. Las mutaciones de KRAS y/o GNAS fueron detectadas en el 100% de pacientes con IPNM y un 30% de las NQM. (57–59)

El análisis de las mutaciones KRAS en un estudio de 943 pacientes tuvo una sensibilidad de 48% con 100% de especificidad para diagnóstico de quistes mucinosos. La combinación de ACE (>192mg/dL) mejoró la sensibilidad a un 75%. Aunque las mutaciones de KRAS pueden ser frecuentes en las NQM, su prevalencia aumenta con la severidad de la displasia, con alteración de este gen en un 13% de las NQM con DBG y en un 100% de las lesiones con DAG. (60)

La mutación del codon 201 de GNAS se observa en un 60% de NPMI sin elevarse en otras neoplasias mucinosas. Estudios han determinado que GNAS tiene una sensibilidad de 40 a 60% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de NPMI. La combinación de GNAS con KRAS aumento la sensibilidad a un 84%, sin embargo otros estudios no confirmaron estas cifras. La utilización de KRAS, GNA y ACE juntos puede mejorar el rendimiento de estos exámenes, pero aun así pueden no detectarse hasta un 15% de NPMI.(60)

Las mutaciones de GNAS no son detectadas en las NQM, por lo que son útiles en diferenciar NPMI y NQM. Mutaciones del gen VHL están asociadas a NQS. Así mismo, otras mutaciones de ocurrencia tardía como el TP53 y SMAD4, podrían lograr distinguir entre lesiones premalignas de bajo y alto grado, detectando pacientes que podrían beneficiarse de intervención quirúrgica. Sin embargo, es importante recalcar que esta estrategia no detectaría carcinomas que se desarrollen de lesiones precursoras independientes. Mutaciones o deleciones de CDK2A, PIK3CA y/o PTEN también están asociadas con neoplasia avanzada. En este momento, la disponibilidad y costos del diagnóstico molecular son las principales limitantes de su uso, y son necesarios estudios más extensos para poder integrar el diagnóstico molecular basado en ADN en guías actuales de manejo. (57,59,61–63)

*f. Citología*

La citología tiene una alta especificidad para el diagnóstico de lesiones de alto grado. Sin embargo, su sensibilidad es muy limitada. El líquido obtenido por USE-PAAF frecuentemente es acelular, y por lo tanto no es particularmente útil para valoración citopatológica. Un metanálisis sobre la diferenciación de LQP mucinosas y no mucinosas por medio de análisis citopatológico del líquido de los quistes reportó una sensibilidad de 54% y una especificidad del 93%. (58,64,65)

Estudios recientes han descrito la combinación del análisis del CEA, la citología y la viscosidad del líquido pancreático obtenido mediante USE-PAAF aumenta el rendimiento en el diagnóstico de las lesiones quísticas pancreáticas mucinosas, siendo superior al 90%. (66)

*g. Biopsia con microfórceps a través de la aguja*

En los últimos años se ha introducido un dispositivo con fórceps que puede ser utilizado a través de la aguja como un nuevo abordaje para la toma de tejido (Moray microforceps; US Endoscopy, Mentor, Ohio, USA). Estos microfórceps tienen un diámetro externo de 0,8mm y pueden ser introducidos a través de una aguja 19-gauge con una apertura de 4,3mm de ancho, con el fin de mejorar la precisión diagnóstica al obtener muestras que permiten la valoración histológica de la pared del quiste y/o de un nódulo mural. Este método tendría la ventaja de obtención de especimen histológico en lugar de citológico, permitiendo la evaluación de la displasia y el diagnóstico patológico. Un estudio preliminar de factibilidad de 2017 con un total de 28 pacientes reportó un éxito técnico de 85,7%, con biopsias que contribuyeron al diagnóstico, definido como éxito clínico en un 71,4% de los casos; con una tasa de eventos adversos de 10,7%, principalmente pancreatitis leve, sin complicaciones severas. Otros dos estudios demostraron alto éxito técnico y rendimiento de adquisición histológica, hasta en 25% de los casos, sugiriendo diagnósticos no determinados por citología o ACE. A pesar de esto, hasta en un 14% de los casos la citología presentó diagnósticos no detectados por los microfórceps. (67–71)

El error de muestreo así como la posible denudación del epitelio en un quiste mucinoso son la razón de la precisión diagnóstica de esta técnica. Se plantea su uso como método adjunto al análisis de líquido del quiste y la citología, sin aumento importante de la tasa de eventos adversos asociados al procedimiento de USE-PAAF. La experiencia sigue siendo limitada a reportes de caso y estudios pequeños con resultados promisorios, por lo que se mantiene como técnica en investigación. (67–70)

#### 4. Abordaje diagnóstico transpapilar

El abordaje transpapilar ha sido utilizado para detectar lesiones, discriminar entre lesiones malignas y benignas, extensión del tumor, sobretodo en NPMI, dado que las NQS y las NQM generalmente no se comunican con el CPP. Sin embargo, no se recomienda de rutina y existen pocos estudios recientes sobre su utilización. El principal inconveniente de estas técnicas es la pancreatitis post CPRE, con tasas de 17,2% en NPMI-RS y de 3,6% en NPMI-CP; por lo que la CPRE de rutina en NPMI no se recomienda, sobretodo en pacientes con NPMI-RS. (38–40)

##### *a. US intraductal*

El US intraductal provee imágenes de alta resolución de las paredes del CPP, y ha sido reportada su utilidad en el diagnóstico de NPMI. Puede determinar la heterogenicidad de nódulos murales, o si ha ocurrido invasión a las paredes ductales. Para ser realizado requiere la introducción con guía a través del ampulla de Vater, y es técnicamente complicado en casos sin dilatación del CPP. (38–40)

Tiene una especificidad del 91% para diferenciar NPMI invasora, pero con una sensibilidad baja (56%). La combinación de US intraductal con USE, así como con pancreatoscopía han resultado de utilidad. Puede ser útil de manera preoperatoria para determinar la extensión tumoral del CPP. Se ha reportado un diámetro del CPP  $\geq 6\text{mm}$  con una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 92%, 91% y 92% respectivamente, para detectar extensión lateral cuando hay invasión lateral de una NPMI. (38–40)

*b. Pancreatoscopia peroral*

Es una buena modalidad para detectar cambios mucosos y protrusiones en el conducto pancreático, con la posibilidad de biopsia para diagnóstico histológico. La pancreatoscopia peroral tiene una sensibilidad del 62%, mientras que el jugo pancreático tiene un 38,2% para el diagnóstico de neoplasia avanzada. Se han descrito varios dispositivos. Es difícil de realizar en pacientes sin dilatación de CPP, de manera similar al US intraductal. (38–40)

*c. Valoración del jugo pancreático por abordaje transpapilar*

Un metanálisis de 13 estudios con 483 pacientes con NPMI encontró que la citología por CPRE tenía una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 35,1%, 97,2% y 92,9%, respectivamente, en el diagnóstico diferencial de malignidad y benignidad. Cuando la citología se realizaba con lavado mejoraba la sensibilidad a 45%. Un estudio con 70 pacientes encontró que añadir el análisis de jugo pancreático alteró el tratamiento en dos pacientes de NPMI-RS de observación a resección. Además se detectaron tres ADP concomitante mediante CPRE con citología del jugo pancreático. (38–40)

Otra limitación importante es su baja sensibilidad, a pesar de su alta especificidad. Aunque nuevos marcadores pueden mejorar la precisión diagnóstica. Un reporte de 2017 indica que, al realizar inmunohistoquímica por p53 o MUC1, y ki-67  $\geq 10\%$ , obtuvo una sensibilidad de 80% y una especificidad del 100% en combinación con tinción de hematoxilina eosina como indicadores de malignidad. De igual forma, la tinción de MUC en el jugo pancreático obtenido por CPRE es útil en el diagnóstico histológico de los subtipos de NPMI. Por lo tanto, se ha considerado que el jugo pancreático en combinación con otros hallazgos clínicos puede ayudar en el diagnóstico de NPMI. (38–40)

## 5. Nuevos desarrollos en técnicas de imagen

### a. Colangiopancreatografía por resonancia magnética con secretina

La demanda de una visualización adecuada de la conexión entre un quiste pancreático y el conducto pancreático principal ha resultado en la introducción de la CP-RMN con secretina. (72)

La secretina es un polipéptido de 27 aminoácidos con actividad hormonal que estimula la secreción pancreática de las células acinares del páncreas exocrino hacia el CPP, aumentando el tamaño y la visibilidad del mismo. Está disponible como un agente sintético de aplicación intravenosa. Varios estudios han sugerido mejoría en la visualización del conducto pancreático en comparación con CP-RMN convencional, sin embargo se necesitan más estudios para determinar si la utilización de secretina supera el aumento en costos y la prolongación del tiempo del estudio (5 a 10 minutos en promedio). (72)

### b. Ultrasonido endoscópico con medio de contraste

El USE es una modalidad invaluable para la evaluación de enfermedades pancreáticas dada su alta resolución espacial. Comparado con la TAC y la RMN, es excelente para detectar lesiones pequeñas. Ha demostrado una alta sensibilidad en el diagnóstico de nódulos murales, con baja tasa de falsos negativos. Esta detección adquiere importancia al demostrarse que los nódulos murales son un factor de riesgo asociado a la presencia de malignidad. (73)

Un metanálisis con 2297 NPMI resecaadas reportó que un nódulo mural hipercaptante en USE con medio de contraste (USE-MC) tuvo un valor predictivo positivo (VPP) de 62% para la presencia de neoplasia avanzada en la patología final. El USE-MC puede caracterizar



vascularidad al detectar señales de microburbujas producidas por agentes de administración intravenosa, y esta determinación es de ayuda para distinguir nódulos murales de tapones de mucina al evaluar la presencia o ausencia de flujo vascular en la lesión. (74–78)

En un estudio de 2015 por Harima et al, hasta un 46% de lesiones detectadas como nódulos murales resultaron en tapones de mucina luego de la valoración con USE-MC. El aumento en la precisión diagnóstica de nódulos murales por medio de este método fue de un 72% a un 98%. Otra conclusión de este estudio fue que las lesiones con nódulos murales de más de 8,8mm se relacionaban con diagnóstico de malignidad con una precisión de un 93%. (73)

Otros estudios encontraron que el realce con contraste de la pared del quiste, septo o nódulo mural indicaba neoplasia avanzada en el quiste, o que la neoplasia avanzada en el quiste se observaba con realce por USE-MC. Sin embargo, el USE es un procedimiento operador dependiente, que requiere de la habilidad y experiencia del especialista. (74–78)

Una de las limitaciones de esta técnica es su inhabilidad para diferenciar quistes mucinosos de serosos, dado que sus patrones de realce son similares. A pesar de esto, su uso no se encuentra ampliamente disponible. Se necesitan más estudios que definan las indicaciones en las que el USE-MC se vuelve necesario. (74–78)

#### *c. Endomicroscopía confocal láser*

La endomicroscopía confocal láser (EMCL) es una nueva técnica para la evaluación de quistes pancreáticos. Permite la evaluación de muestras de tejido con alta resolución (de hasta 3,5 $\mu$ m). Es una modalidad prometedora que muestra la diferenciación entre los tipos de LQP, permitiendo la visualización en tiempo real de detalles microscópicos al introducir una sonda

confocal a través de una aguja 19 gauge usada para USE-PAAF, permitiendo la visualización de características celulares microscópicas de las LQP. (79–81)

Se han reportado sensibilidad y especificidad del 77% y 100% para el diagnóstico de quistes mucinosos, y un 87% de precisión en el diagnóstico de NQS, siendo de gran utilidad para evitar cirugías innecesarias. Un estudio de validación encontró que, aunque la interpretación de la EMCL es un reto, la congruencia interobservador para el diagnóstico de quistes mucinosos ha sido reportada como elevada, con una sensibilidad, especificidad y precisión de un 94%, 82% y 89% respectivamente. (79–81)

Los hallazgos altamente específicos para NQS son una red vascular superficial y patrón en helecho. Para las neoplasias mucinosas se encuentran dos componentes distintos: epitelio productor de mucina y tejido fibrótico con estroma compuesto de células fusiformes con vasos sanguíneos grandes. En una NPMI los hallazgos característicos incluyen papilas digitiformes, mientras que en la NQM se observan una única o múltiples capas de epitelio sin configuración papilar (bandas epiteliales). (79,81)

En los pseudoquistes, histológicamente se observa tejido fibroinflamatorio alrededor de adipocitos neróticos, mientras que la visualización por EMCL parece una mezcla de partículas negras y grises de varios tamaños, las cuales representan células inflamatorias. (79,81)

En un qTNEP histológicamente se observa proliferación celular neoplásica monomórfica con una organización y estructura celular variable, con un arreglo trabecular, difuso o en nido, con estroma fibroso alrededor de estos arreglos; en EMCL se observan clusters oscuros irregulares de células compactas, rodeadas de estroma grisáceo. (79,81)

Una limitación de esta técnica es que se desconoce el rendimiento diagnóstico para el diagnóstico diferencial entre quistes benignos y malignos, por lo que no puede reemplazar la USE-PAAF. Además la disponibilidad, el costo del equipo y la compleja curva de aprendizaje, asociados a la existencia de recelo por la alta tasa de eventos adversos (3,2% a 9%) como pancreatitis y hemorragia intraquística, garantizan la necesidad de nuevos estudios para definir el papel de esta técnica en el diagnóstico y manejo de las LQP. (79–81)

## **6. Características predictoras de malignidad**

El objetivo principal en el manejo de los pacientes con LQP es prevenir malignidad y/o aliviar síntomas mientras se evitan cirugías innecesarias. La meta ideal de la cirugía en la prevención del cáncer de páncreas es remover las lesiones neoplásicas una vez que contengan DAG, aun si no se conoce cuánto tarda la progresión de esta hacia cáncer. El abordaje clínico debe ser orientado a la identificación de potenciales predictores de DAG y/o cáncer. (4,5,49)

La frecuencia de malignidad en una NPMI-RS es de aproximadamente 25% (rango varía entre 6% y 46%), mientras que la de cáncer invasor es de un 17,7% (con rangos entre 1,4% y 36%). Estos datos nos orientan hacia la resección de estas lesiones con el fin de evitar degeneración maligna, sin embargo, se debe sopesar la alta morbilidad de la cirugía pancreática. Es importante tomar en cuenta que estas lesiones ocurren principalmente en pacientes mayores, y la tasa anual de malignidad oscila entre 2% y 3%, razón por la cual el manejo conservador con vigilancia se ha vuelto la conducta a seguir en los pacientes que no tienen factores de riesgo predictores de malignidad. (78,82)

Algunas características clínicas y radiológicas se han descrito como altamente predictivas de neoplasia pancreática avanzada. De acuerdo con las guías europeas del 2018 y las de la IAP de

2017, la presencia de un nódulo mural mayor o igual a 5mm, la presencia de componente sólido, una citología positiva para DAG o carcinoma invasor, o un conducto pancreático principal dilatado mayor o igual a 10mm son altamente predictivos de neoplasia avanzada y, por lo tanto, son indicaciones absolutas para resección quirúrgica en pacientes aptos. (4,5,7,49)

*a. Nódulos murales hipercaptantes*

Múltiples estudios han evidenciado la importancia de los nódulos murales como factor de riesgo de malignidad en LQP. Un metanálisis de 2018 con 70 estudios y más de 2000 especímenes quirúrgicos con un nódulo mural, evidenció que los mismos tienen un VPP del 62% con respecto a la presencia de neoplasia avanzada en la patología final. Este metanálisis demostró que el tamaño del nódulo mural tiene importancia en la predicción de lesiones de alto grado. No se pudo identificar un valor de corte claro dado a que pocas de las series incluidas reportaban el tamaño de los nódulos, además de la heterogenicidad de umbrales propuestos en las mismas. Para determinar un valor de corte se necesitan estudios estandarizados y con métodos precisos preoperatorios. Debe tomarse en cuenta que el valor de 5mm utilizado en las guías es escogido de manera arbitraria y no ha sido validado en estudios prospectivos. (78)

*b. Compromiso del conducto pancreático principal*

Un análisis retrospectivo de 901 pacientes a los cuales se les realizó una resección pancreática por NPMI encontró que la dilatación del conducto pancreático principal es el mejor predictor de neoplasia avanzada en NPMI, inclusive en valores de 5 a 9mm. En este análisis, un corte de 5 a 7mm fue determinado como el mejor predictor para discriminar DBG de DAG o carcinoma invasor, sin embargo, este rango aun no ha sido validado en estudios prospectivos grandes. Estos valores son apoyados como predictores de lesiones avanzadas por las guías europeas 2018 y las

de IAP 2017, así como en otros estudios. Es importante notar el cambio en las recomendaciones de las guías europeas de 2018 con respecto a las de 2013. A pesar del estudio de Hackert et al. de 2015 que cuestiona la indicación de las guías de IAP de 2012, la indicación de resección pasa de un CPP mayor o igual a 6mm a un valor mayor o igual a 10mm y la dilatación entre 5 y 9,9mm pasa a ser una indicación relativa en concordancia con las guías de la IAP 2012 y 2017. Estas diferencias enfatizan el proceso dinámico que existe en la búsqueda de la mejor estrategia de manejo de pacientes con NPML. (4,6,49,83,84)

c. Otras características asociadas

Existen dos grupos de individuos con alto riesgo hereditario de desarrollo de ADP: los pacientes con síndromes hereditarios como mutaciones de CDKN2A, BRCA1, BRCA2, TP53, síndrome de Lynch o Peutz-Jeghers; y los individuos con historia familiar importante de ADP (cáncer de páncreas familiar). En estos grupos, el riesgo de desarrollo de PDA puede ser hasta 135 veces más alto que en la población general. Hasta el 42% de pacientes de alto riesgo tienen una lesión quística, predominantemente NPML, mientras que la prevalencia en la población general se estima en aproximadamente un 10%. El riesgo de progresión de estas lesiones en una población ya conocida con un riesgo de malignidad más elevado y con una mayor prevalencia de lesiones premalignas, se vuelve motivo de preocupación. Un estudio multicéntrico prospectivo reciente encontró que los quistes de más de 10mm eran más frecuentes en individuos con cáncer de páncreas familiar, sin embargo ninguna de estas lesiones progresó a carcinoma invasor; en cambio en individuos portadores de mutaciones, principalmente la mutación de CDKN2A (portadores de la mutación p16-Leiden), presentaron menos lesiones quísticas, pero con mayor progresión de estas (hasta un 8%, con una progresión general en pacientes con mutaciones de un 2%). (85)

De acuerdo con las guías europeas y las de IAP, la pancreatitis aguda causada por una NPMI, un nódulo mural hipercaptante menor a 5mm, una dilatación del conducto pancreático entre los 5 y los 9,9mm o un aumento en el antígeno carbohidrato 19-9 (Ca 19-9) por encima de 37U/mL sin ictericia, están asociados con neoplasia avanzada en NPMI, y por tanto son indicación de USE, USE-PAAF y/o indicación (relativa) de cirugía en pacientes aptos. (4,6,27)

Adicionalmente, en la guía de la IAP de 2017, una pared quística engrosada o hipercaptante, la presencia de linfadenopatías, un cambio abrupto del diámetro del CPP con atrofia distal, un tamaño mayor a 30mm y una tasa de crecimiento del quiste de mayor o igual a 5mm en 2 años, están asociados a presencia de displasia en las NPMI. Según las guías europeas, el diagnóstico de novo de DM, un diámetro mayor o igual a 40mm, y un crecimiento mayor a 5mm en un año están asociados con neoplasia temprana en NPMI. (4,6,86)

El tamaño del quiste es una de las características del estudio de imagen inicial que predicen el crecimiento de estas lesiones. De ahí que en las guías de la IAP, la vigilancia sea guiada por el tamaño del quiste. Un estudio de Pandey et al de 2019 demostró que las LQP con tamaños iniciales mayores (predominantemente 15 a 25mm), presentan un mayor porcentaje de crecimiento que los quistes menores de 5mm, e inclusive que las LQN con un tamaño inicial menor a 5mm se mantienen estables en su tamaño en el 100% y 94% de los casos a 5 años y 10 años. Dado que las guías son recientes, y aun no existen estudios prospectivos que arrojen evidencia de mayor calidad, no existen otras recomendaciones nuevas. (4,6,86)

Se ha planteado la existencia de una relación entre la diabetes mellitus (DM) y las LQP, dado que en estudios de prevalencia y de historia natural, se documenta un mayor número de estas lesiones en individuos con exceso de peso (OR 1,26) y en diabéticos (OR 1,39). Cuando este análisis se

limitaba a las NPMI, la DM seguía siendo un factor importante (OR 1,38). En general, del 10 al 45% de los individuos con NPMI tienen DM. Su relación no se ha dilucidado claramente, pero ambos factores se encuentran relacionados con resistencia a la insulina y son factores de riesgo para cáncer de páncreas. (87,88)

Un metanálisis del 2015 con 1629 pacientes en 15 estudios, valoró la precisión del ACE y el Ca 19-9 para la identificación de NPMI con malignidad e invasión. En este estudio se describe para el ACE y el Ca 19-9 una sensibilidad del 18% y 40%, y una especificidad del 93% y 88% para la presencia de malignidad, respectivamente. Este metanálisis concluye que el ACE tiene baja sensibilidad pero muy buena especificidad para malignidad, y que el Ca 19-9 también podría ser útil en la diferenciación de estas lesiones. Otros estudios posteriores confirman este hallazgo, inclusive comparando el valor predictivo de malignidad del Ca 19-9 con el de un CPP mayor a 5mm. (89,90)

Dentro de otros factores descritos como predictivos de riesgo de malignidad que aun requieren mayores estudios y confirmación, se encuentran el sobrepeso, los niveles séricos bajos de amilasa y lipasa pancreáticas y la presencia de calcificación en estudios de imagen. A pesar de que hay evidencia que sugiere el rol de la pancreatitis crónica en la carcinogénesis pancreática, su relación con las NPMI no es clara. Un estudio reciente de 157 pacientes sometidos a cirugía, documentó que el 17% de lesiones con calcificaciones en la TAC preoperatoria se encontraban asociadas a NPMI invasora en la pieza histológica (OR 2,88). Otro estudio retrospectivo de NPMI resecaadas relacionó los niveles bajos de enzimas pancreáticas con mayor incidencia de carcinoma invasor (OR 9,6), así como con mayor grado de inflamación y atrofia pancreática, sin tener ninguna relación con el consumo excesivo de alcohol. (91–93)

En la Tabla 4, donde se describen las indicaciones quirúrgicas de NQM y NPMI según las diferentes guías y consensos internacionales, se observan algunas de las características de preocupación establecidas por estos mismos grupos. (4,6,7)



### **CAPÍTULO 3**

## **VIGILANCIA Y MANEJO DE LESIONES QUÍSTICAS DE PÁNCREAS**

El adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) es una neoplasia maligna muy agresiva, para la cual la resección quirúrgica en combinación con quimioterapia es la única opción de tratamiento para la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, dada la presentación clínica tardía, solo el 15% al 20% de los tumores son resecables en el momento del diagnóstico. (57)

El ADP proviene de lesiones precursoras que tardan algunos años en transformarse a lesiones invasivas, por lo que se plantea la posibilidad de detección temprana y resección curativa. Dentro de estas lesiones precursoras se incluyen las LQP, siendo las NPMI las lesiones quísticas precursoras más prevalentes. (57)

La distinción entre los tipos de LQP ha sido un tema de gran importancia, ya que el potencial maligno de estas difiere. Las NQS son benignas y sin necesidad de vigilancia, mientras que las NPMI, las NQM, las NSP y los qTNEP son considerados premalignos, por lo que requieren vigilancia y/o resección quirúrgica. En su mayoría, el riesgo de malignidad ha sido establecido a partir de cohortes quirúrgicos, y la información sobre el riesgo longitudinal es limitada, debido a la escasa información sobre la historia natural de estas lesiones. (4–6)

Las neoplasias avanzadas (ya sea displasia de alto grado o cáncer invasor) han sido reportadas en 11% a 30% de las NPMI de rama secundaria (NPMI-RS), número que aumenta de manera importante en las NPMI de conducto principal (NPMI-CP) hasta alcanzar una frecuencia de

70% (con rangos amplios entre 36% y 100%). Además de esto, individuos con NPMI tienen un riesgo aumentado de desarrollar ADP en otra región de la glándula, ya sea de manera sincrónica o metacrónica, con incidencias descritas desde un 1% hasta 9%. (4,22,57)

El riesgo de carcinoma invasor en otras lesiones se reporta de entre un 10% a un 39% para NQM; para NSP hasta un 15%, y en un 10% en individuos con qTNEP. (4,5,28,31)

## **Vigilancia**

A pesar de que la utilidad de intervalos específicos de vigilancia no ha sido demostrada en estudios prospectivos aleatorizados, se sabe que las NPMI y las NQM que evolucionan a displasia y carcinoma invasor tardan varios años en este proceso, dando un margen de oportunidad para la detección temprana y tratamiento curativo quirúrgico. Se ha planteado que la vigilancia de estas lesiones debe ser ofrecida a todos los pacientes que tengan LQP asintomáticas mucinosas sin características de alto riesgo que sean aptos para cirugía. La mejor modalidad de vigilancia no se ha definido, y por lo tanto las guías varían entre ellas. No obstante, todas están en el acuerdo de que el riesgo de malignidad debe ser sopesado con las comorbilidades y la expectativa de vida del paciente. (4,6,7)

La RMN y la CP-RMN son la modalidad preferida, dada la ausencia de radiación y delineación adecuada del conducto pancreático principal. El USE debe ser considerado como una herramienta primaria en vigilancia en pacientes que no pueden o no desean realizarse la RMN y la CP-RMN, o incluso cuando este recurso sea limitado en la práctica diaria. (94,95)

Se han notado algunas discrepancias importantes en las recomendaciones de vigilancia de las tres guías internacionales principales en pacientes con LQP premalignas, es decir, las guías de la AGA del 2015, las guías de consenso de la IAP del 2017, y las guías europeas del 2018. (4,6,7)

Una revisión sistemática y metanálisis indican que la incidencia de progresión a cáncer de una NPMI sin estigmas de alto riesgo es del 1,4% a los 3 años, del 3,1% a los 5 años y del 7,7% a los 10 años. Los valores son más altos para las NPMI que presentan alguna características de riesgo: 5,7% a los 3 años, 9,7% a los 5 años y 24,7% a los 10 años. Los autores recomiendan la vigilancia continua a largo plazo para todos los tipos de NPMI. (96)

Otro metanálisis reciente de 12 estudios, analizó la precisión de los criterios del consenso de Sendai de la IAP para predecir malignidad y definir el manejo clínico de una NPMI-RS. Este estudio demostró una sensibilidad combinada del 56%, con una especificidad del 74%. (4,6,7,97)

Según las guías europeas, se recomienda el seguimiento de NQM de menos de 40mm en pacientes asintomáticos, en la ausencia de un nódulo mural, similar a los NPMI-RS. En contraste, las guías del IAP y la AGA recomiendan resección en todos los pacientes con NQM. (4,6,7)

Dado que la progresión a malignidad de las NQS es muy rara, no es necesaria la vigilancia en pacientes asintomáticos. Las NQS pueden aumentar en tamaño, pero la tasa de progresión es lenta y la instauración de síntomas es rara. La cirugía solo se recomienda en pacientes sintomáticos, usualmente en relación con la compresión de órganos adyacentes. (20)

Dado que tanto las NPMI como las NQM pueden crecer luego de un período inicial de estabilidad, la vigilancia debería continuar mientras el paciente se mantenga apto y de acuerdo con la opción quirúrgica de ser necesaria. Varios estudios sugieren que al menos la quinta parte

de las LQP asintomáticas incrementan su tamaño de manera significativa luego de un período de tiempo, y que el mayor crecimiento se da luego de 5 años de seguimiento. Las guías de la AGA, sin embargo, recomiendan discontinuar el seguimiento luego de un período de estabilidad, lo cual podría aumentar el riesgo de perder un diagnóstico temprano de cáncer. (7,92,95,98,99)

En la ausencia de características preocupantes que justifiquen la vigilancia cercana o la referencia para extender estudios, el tamaño del quiste guía los intervalos de vigilancia en las guías IAP. En el caso de NPMI multifocales, la vigilancia debe basarse en el quiste de mayor tamaño. En contraste, las guías europeas y de la AGA, recomiendan intervalos de vigilancia sin importar el tamaño de la lesión. (4,6,7)

Un estudio escandinavo retrospectivo, con un seguimiento de 13 años, demuestra una mejoría en la precisión diagnóstica y la indicación quirúrgica adecuada con el seguimiento de las guías de consenso europeas en una sola institución. Aun así, un número relativamente alto de LQP fue resecado, inclusive en el período del estudio guiado por las recomendaciones más recientes. Las NQS y los pseudoquistes fueron los dos diagnósticos más frecuentes dentro de las resecciones innecesarias. Sin embargo, sí se observó un cambio en los diagnósticos de las lesiones resecadas, siendo inicialmente las NQS las más frecuentes, y predominando más recientemente las NPMI. La tasa de complicaciones postoperatorias no difirió entre la resección de lesiones premalignas y benignas, con un promedio de 23%. Dentro de este grupo de pacientes, ninguno desarrolló malignidad. En pacientes con comorbilidades o ancianos, las guías no definen un manejo claro, a excepción de determinar el estado funcional del paciente en relación a la cirugía, y algunos reportes previos han mostrado que pacientes con NPMI que tienen contraindicaciones para

cirugía, tienen una supervivencia relacionada a la enfermedad relativamente alta, por lo que es importante individualizar la estrategia de manejo de cada paciente. (12,100)

La mejor modalidad e intervalo de vigilancia debería ser evaluado en un estudio prospectivo con un número significativo de pacientes con el objetivo de optimizar la vigilancia de las LQP. El estudio PACYFIC (Trial NL4365), un estudio prospectivo multicéntrico internacional a finalizar en el 2024, tiene como objetivo primario determinar el número de pacientes que llegan a una indicación quirúrgica y el número de estos pacientes con diagnóstico de lesión maligna, es decir, con DAG o carcinoma invasor. Este estudio, que sigue la vigilancia con las recomendaciones de las guías europeas con una duración de 10 años, podría ayudar a definir la idoneidad y costo-beneficio de este seguimiento. De momento se propone que los protocolos de vigilancia probablemente deberían ser individualizados en base en el tamaño inicial del quiste y la tasa de crecimiento en conjunto con los factores asociados a progresión ya descritos. (98,99,101)

Según las guías Europeas y las guías de consenso de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos, la vigilancia es recomendada para pacientes asintomáticos con TNEP menores a 20mm, incluyendo los qTNEP. Las indicaciones para resección quirúrgica son un aumento en el tamaño de más de 5mm por año o un qTNEP mayor o igual a 20mm. (6,37)

Un metanálisis concluyó que los qTNEP tienden a ser biológicamente menos agresivos que los sólidos. Varios estudios han explorado la seguridad y viabilidad de manejo conservador de pacientes asintomáticos con qTNEP menores a 20mm, el cual impresiona ser seguro. La mejor modalidad e intervalo de vigilancia aun deben ser evaluados en un estudio prospectivo grande, posiblemente dentro del estudio PANDORA (Trial NL6510), el cual es un estudio cohorte holandés prospectivo, que incluye 100 pacientes con TNEP menores a 20mm y que busca

monitorizar los efectos a largo plazo del manejo no operativo, con progresión tumoral y supervivencia como resultados primarios. (102,103)

## **Resección quirúrgica**

### **1. Indicaciones de resección**

En la Tabla 4 se describen las indicaciones quirúrgicas de NQM y NPMI según las diferentes guías y consensos internacionales. (4,6,7)

Como ha sido mencionado con anterioridad, las guías europeas, de la AGA, y del IAP, indican la resección en pacientes con NSP. Según las guías europeas y las guías de consenso de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos, la resección de qTNEP se encuentra indicada en lesiones de más de 20mm o si el tumor muestra signos de comportamiento maligno. En pacientes con NQM o NPMI, las guías varían sus recomendaciones, como descritas en la tabla 4. (4,6,7,37)

Tabla 4. Indicaciones de resección quirúrgica de LQP según diferentes guías

LQP		Guías y Consensos		
		AGA 2015	IAP 2017	Europeas 2018
NQM		Todas	Todas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Diámetro <math>\geq 40\text{mm}</math></li> <li>-Nódulo mural</li> <li>-Síntomas (ictericia relacionada, pancreatitis aguda, DM de novo)</li> </ul>
NPMI	Indicaciones Absolutas	CPP $\geq 5\text{mm}$ , y una de las siguientes: -Componente sólido -Citología +	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Citología sospechosa por malignidad</li> <li>-Ictericia (relacionada)</li> <li>-Nódulo mural <math>\geq 5\text{mm}</math></li> <li>-CPP <math>\geq 10\text{mm}</math></li> </ul>	-Citología + por malignidad o DAG - Masa sólida -Ictericia relacionada - Nódulo mural $\geq 5\text{mm}$ - CPP $\geq 10\text{mm}$
	Indicaciones Relativas	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Crecimiento <math>\geq 5\text{mm}/2\text{ años}</math></li> <li>-Ca 19-9 sérico aumentado (<math>&gt;37\text{ U/mL}</math>)</li> <li>-CPP entre 5 y 9mm</li> <li>-Diámetro <math>\geq 30\text{mm}</math></li> <li>-Pancreatitis aguda (relacionada)</li> <li>-Nódulo mural <math>&lt;5\text{mm}</math></li> <li>-Cambio abrupto diámetro CPP con atrofia distal</li> <li>-Linfadenopatías</li> <li>-Paredes engrosadas o hipercaptantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Crecimiento <math>\geq 5\text{mm}/\text{año}</math></li> <li>-Ca 19-9 sérico aumentado (<math>&gt;37\text{ U/mL}</math>), sin ictericia</li> <li>-CPP entre 5 y 9mm</li> <li>-Diámetro <math>\geq 40\text{mm}</math></li> <li>-DM de novo</li> <li>-Pancreatitis aguda (relacionada)</li> <li>-Nódulo mural <math>&lt;5\text{mm}</math></li> </ul>

LQP, lesiones quísticas de páncreas, AGA, Asociación Americana de Gastroenterología, IAP, Asociación Internacional de Pancreatología Asociación, NQM, neoplasia quística mucinosa, DM, diabetes mellitus, NPMI, neoplasia papilar mucinosa intraductal, CPP, conducto pancreático principal, DAG, displasia de alto grado, Ca 19-9, antígeno carbohidrato 19-9.

Las NQM se encuentran definidas por la presencia de estroma ovárico, tienen baja prevalencia de carcinoma invasor (menos del 15%), sin hallazgos de malignidad en lesiones menores a 4cm sin nódulos murales. Los pacientes con hallazgos de invasión son en promedio 10 años mayores que los pacientes con NQM sin invasión, y frecuentemente contienen otras áreas con DBG. La

resección en estas lesiones es curativa sin riesgo de recurrencia. Dada la temprana edad de presentación, el riesgo de progresión a malignidad y su frecuente localización en el cuerpo y cola de páncreas, se encuentra indicada la resección quirúrgica por medio de pancreatectomía distal (muy segura en centros de alto volumen). Inclusive se puede valorar resecciones con preservación de parénquima o preservación esplénica en lesiones menores de 40mm sin nódulos murales. Esta recomendación para los pacientes aptos se basa en la necesidad de seguimiento a largo plazo y el costo asociado. Las guías de la IAP y la AGA recomiendan resección para todas las NQM, mientras que las europeas solo recomiendan su resección para NQM mayores o iguales 40mm, con la presencia de un nódulo mural, o con síntomas como pancreatitis o ictericia. Antes del 2016 la información con respecto a las NQM era limitada en cuanto a los factores de riesgo para malignidad; sin embargo, estudios retrospectivos y una revisión sistemática más reciente muestran que las NQM pequeñas sin síntomas o estigmas de alto riesgo pueden ser observadas por métodos de imagen debido a su bajo riesgo de transformación maligna. Esta información fue publicada luego de las recomendaciones de la IAP, y por lo tanto el seguimiento de la recomendación de las guías europeas de manejo conservador de lesiones asintomáticas de menores de 40mm parece ser la más adecuada. Sí es importante acotar que este tamaño no ha sido validado en estudios prospectivos. (41,42)

Para las NPMI, las guías europeas y de la IAP recomiendan resección en casos con afectación del CPP (NPMI-CP). Las guías de la AGA son más conservadoras, y no recomiendan resección solo por la presencia de un CPP dilatado, sino que requiere además la presencia de un nódulo o citología positiva por malignidad. (4,6,7)

El manejo de pacientes con NPMI-RS también difiere entre guías con base en la presencia de características malignas y/o síntomas. Varios estudios han investigado la precisión de las



diferentes guías en la predicción de neoplasia avanzada, y encontraron que todas llevan a sobretratamiento de las LQP basados en los especímenes patológicos. Estos estudios también demostraron que, aunque pocos pacientes fueron llevados a resecciones innecesarias siguiendo las recomendaciones de las guías de la AGA, el riesgo de no diagnosticar neoplasias avanzadas era bastante alto, desde un 12% hasta un 45%. Esto lleva a muchos clínicos a recurrir a las guías europeas o de la IAP para el manejo de NPMI. (65,104,105)

## **2. Técnicas de resección**

Todas las recomendaciones actuales refieren que la resección quirúrgica de las LQP debería ser realizada solo por cirujanos experimentados y en centros de alto volumen, luego de valoración por un grupo interdisciplinario. Diferentes procedimientos quirúrgicos están disponibles para el tratamiento de estas lesiones. La cirugía estándar para lesiones ubicadas en la cabeza del páncreas o el proceso uncinado es la pancreatoduodenectomía, mientras que los pacientes con lesiones en el cuerpo o la cola suelen ser sometidos a una pancreatectomía distal. (4,6,7)

La pancreatoduodenectomía convencional incluye la remoción de la cabeza pancreática, la vesícula biliar, el colédoco, el duodeno, parte del yeyuno y una gastrectomía parcial; y puede ser lograda utilizando un abordaje tanto abierto como laparoscópico mínimamente invasivo. La pancreatectomía distal remueve el cuerpo y la cola del páncreas a la izquierda de la arteria y vena mesentérica superior, y puede ser logrado también con abordaje mínimamente invasivo o abierto. En centros experimentados, la resección quirúrgica de las LQP está asociada con morbilidad perioperatoria alta (20% a 40%) y una mortalidad de un 1% a 3%. En Costa Rica las estadísticas de morbilidad y mortalidad en cirugía pancreática son inexistentes, aunque impresionan ser más altas que las descritas. La pancreatoduodenectomía está asociada a una tasa de

complicaciones de aproximadamente 40%, incluyendo fístula pancreática en un 15%, DM de novo en un 10% y un riesgo de insuficiencia exocrina de un 40%. La pancreatectomía distal está asociada a una tasa de complicaciones menor, de aproximadamente 25%, incluyendo fístula pancreática en un 15%, DM de novo en un 10% y un riesgo de insuficiencia exocrina de un 20%, con una mortalidad menor al 1%. (106–109)

Las biopsias por congelación son útiles para decidir la línea de resección. Si el margen de resección es positivo por DAG, debería realizarse resección adicional para intentar obtener un margen negativo. Si se encuentra DBG, la necesidad de resección ampliada es controversial. La pancreatectomía total debería realizarse selectivamente en pacientes jóvenes que puedan manejar las complejidades de la diabetes lábil y la insuficiencia exocrina. Se ha descrito que el uso de ultrasonografía intraductal, pancreatoscopía, y citología intraoperatoria puede dar información adicional del margen quirúrgico en casos difíciles. Sin embargo, se prefiere su realización operatoria para evitar el riesgo de fuga de mucina. (4,82)

Se han descrito resecciones menos extensas, como una pancreatectomía central. En esta técnica de conservación de parénquima, se remueve el cuello y el cuerpo proximal mientras se preserva la cabeza y la cola. Puede ser utilizada para lesiones ubicadas en cuello y cuerpo proximal, permitiendo buena función pancreática a largo plazo, con la desventaja de estar asociada a morbilidad sustancial dado el alto riesgo de fístula pancreática. Una revisión sistemática y metanálisis de 51 estudios con 1305 pacientes reportó una morbilidad del 51%, con fístula pancreática en el 35% de los pacientes. Por lo tanto, se plantea que la pancreatectomía central debe ser considerada en pacientes jóvenes y en forma, que sean capaces de sobrevivir complicaciones postoperatorias serias y que se beneficien de los resultados a largo plazo. (110)

Una serie del 2017 describe la enucleación de NPMI-RS. A pesar de encontrarse aun en fase experimental, esta técnica provee una alternativa al seguimiento a largo plazo de pacientes con NPMI-RS. La lesión es enucleada usando una combinación de disección roma, electrocauterio, clips y suturas finas. El beneficio de este abordaje incluye la ausencia de resección de parénquima, sin riesgo de insuficiencia endocrina y exocrina. Una deficiencia es que no se realiza linfadenectomía, lo cual podría llevar a un peor resultado oncológico si la lesión resecada contiene DAG o cáncer invasor no resecado. (111)

La conversión a una resección estándar con linfadenectomía debe ocurrir si los datos intraoperatorios generan sospecha de malignidad o la patología de la muestra por congelación revela DAG o enfermedad con invasión. Cuando la patología final revela invasión o margen positivo por DAG que no se observó en la congelación, debe realizarse una nueva cirugía en pacientes aptos para la misma. (4,82)

A pesar del acuerdo general en que las NPMI representan un defecto de toda la glándula, la resección segmentaria con linfadenectomía se mantiene como el procedimiento más frecuentemente realizado. Esta estrategia puede resultar en la resolución de la lesión radiológica más preocupante, con reducción de riesgo de malignidad, pero no previene el desarrollo de otras NPMI o carcinoma invasor en el remanente pancreático. (4,6,7)

La mayoría de las guías consideran que la pancreatectomía total es innecesariamente agresiva, considerando especialmente la insuficiencia endocrina postoperatoria. Sin embargo, encuestas a expertos internacionales han revelado que la mitad de ellos recomiendan la pancreatectomía total para NPMI con afectación del CPP de toda la glándula. Esta sugerencia de expertos puede ser explicada por la percepción de un alto riesgo de recurrencia luego de una pancreatectomía parcial

por NPMI. Otra razón para el uso de esta estrategia podría ser la mejoría en modalidades terapéuticas disponibles para el manejo de la insuficiencia pancreática endocrina y exocrina.(4,6,7,112)

*a. Biopsia por congelación*

Las NPMI pueden encontrarse mal definidas debido a la extensión a conductos secundarios y ductulos más pequeños. Ésto hace que la valoración de los márgenes deba confiar en el análisis de biopsias por congelación. A pesar de que la evidencia con respecto a los beneficios del análisis de márgenes por biopsia por congelación es conflictiva, las guías de la IAP y las europeas lo recomiendan para NPMI. (4,82)

Este método es subóptimo para analizar la morfología del tejido, y debe utilizarse con cautela. Si se observa claramente DAG o carcinoma invasor en el margen, debe realizarse una resección más extensa. De manera similar, si se observan nódulos papilares exuberantes en el margen, puede existir tumor residual abundante. (4,82,113)

En contraste, la presencia de grados menores de displasia pueden no requerir ninguna terapia extra. Si se detecta neoplasia en el margen, se realiza mayor resección hasta inclusive una pancreatometomía total. Por lo tanto, siempre se les debe explicar a los pacientes sometidos a cirugía por NPMI de esta posibilidad. Es importante anotar que la biopsia por congelación puede no capturar lesiones discontinuas del CPP.

La frecuente ocurrencia incidental de neoplasias pancreáticas intraepiteliales (PanIN) tipo 1 y tipo 2 en la población general, puede ocurrir en biopsias por congelación del margen de resección. Dado que las PanIN de bajo grado pueden ser indistinguibles de las NPMI de bajo

grado, puede ser preferible reportar que no se identifica carcinoma invasor o in situ, está presente una NPMI o una PanIN de bajo grado. (4,11,24,82)

Otro escenario es la presencia de un margen que solo muestra inflamación y epitelio denudado. El patólogo no puede realizar un diagnóstico si no existe epitelio intacto, y debe reportarlo como epitelio denudado e inflamación. Estos casos deben ser cuidadosamente analizados clínicamente dado que un área de denudación puede encontrarse adyacente al tumor. (4,82)

La dilatación del CPP y la neoplasia del epitelio ductal no siempre se encuentran correlacionadas. El patólogo debe hacer el esfuerzo de clasificar la lesión como NPMI-CP o NPMI-RS según la distribución de la neoplasia. No existen instrucciones especiales para procesar especímenes y diferenciar estas dos variedades. Los puntos más importantes son identificar el CPP tan precisamente como sea posibles, muestrear la lesión quística por completo y examinar extensivamente todo el espécimen resecado. (4,11,82)

El uso del término carcinoma mínimamente invasivo ha sido utilizado de manera variable por diferentes autores. Sin embargo, se ha buscado evitar el uso de términos inespecíficos, siendo más apropiado definir el estadiaje con protocolos convencionales como el AJCC/TNM (Sistema de clasificación de Tumor, Linfadenopatías y Metástasis del American Joint Committee on Cancer), y subestadiar la categoría T1 (carcinomas invasores de menos de 2cm) en T1a  $\leq 0,5$ cm, T1b entre 0,5 y 1cm, y T1c entre 1 y 2cm. Este subestadiaje permite la recolección de información más precisa y comparable. (24–26)

Es importante considerar que el ADP puede desarrollarse independientemente de una NPMI. Cuando se origina de la vecindad de una NPMI, la distinción entre un carcinoma invasor derivado de la NPMI y un ADP concomitante es difícil. Debe distinguirse también, la presencia

de un quiste de retención ocasionado por un ADP, de un carcinoma invasor derivado de una NPMI. Los quistes de retención pueden estar tapizados por epitelio con atipia de regeneración, o inclusive por células cancerígenas que se extienden desde el ADP; mientras que las NPMI se encuentran caracterizadas por conductos pancreáticos dilatados tapizados de epitelio mucinoso displásico que muestra proyecciones micro o macropapilares. (4,82)

### **3. Recurrencias y vigilancia posterior a resección**

La recurrencia de los NPMI en el remanente pancreático luego de la resección puede incluir el desarrollo de nuevas NPMI, un cáncer asociado a NPMI o un ADP convencional. No existe una definición adecuada de progresión en el remanente en la literatura, por lo que se han descrito diferentes tiempos de seguimiento, así como combinación de neoplasias invasivas y no invasivas en los estudios disponibles. La tasa de progresión es muy variable, desde un 0% hasta un 23%. Asimismo, la información sobre factores de riesgo es inconsistente. (62,113,122,114–121)

Varios estudios, incluyendo una revisión sistemática de 13 estudios con 773 pacientes, no encontraron riesgo de recurrencia en NQM sin carcinoma invasor. De esto deriva que los pacientes con NQM reseçadas con DBG, displasia limitrofe o DAG no requieren vigilancia. Los pacientes con presencia de carcinoma invasor documentada en la histología tienen un riesgo de recurrencia de hasta 25%, y debe ser seguidos en la misma forma en que se realizaría seguimiento a un paciente con PDA luego de resección. (41,42)

El seguimiento de las NPMI debe continuar luego de la pancreatectomía mientras el paciente se mantenga apto y de acuerdo con una resección adicional si llegara a ser necesario. Una evaluación de 113 pacientes con NPMI que fueron sometidos a una resección quirúrgica, encontró que las tasas de recurrencia de NPMI invasivas y no invasivas fueron de 65% y 6,8% respectivamente,

siendo más alta en pacientes con carcinoma invasor detectado en la pieza quirúrgica. El pronóstico de las NPMI con carcinoma invasor es globalmente mejor que el del ADP convencional. Sin embargo, en casos con neoplasia estadio II/III, el pronóstico se vuelve similar al ADP. Esto sugiere que debería dárseles el mismo seguimiento que a pacientes con PDA luego de pancreatectomía, aunque en este momento la evidencia sobre la mejor estrategia de seguimiento es inexistente. (119,123)

A pesar del consenso sobre la necesidad de vigilancia en las NPMI sin comportamiento invasor, no se ha establecido cuál es el intervalo de seguimiento apropiado. Las guías europeas recomiendan el seguimiento de las NPMI-CP o con DAG luego de resección, con estudios de imagen cada 6 meses por los primeros 2 años, seguido de vigilancia anual. En los casos de NPMI con DBG o displasia limítrofe, se recomienda seguimiento como cualquier NPMI no resecada. En contraste, las guías de la IAP recomiendan un seguimiento al menos dos veces al año en pacientes con antecedente heredofamiliar de PDA, un margen de resección con DAG y resección de una NPMI de tipo no intestinal. Todos los demás pacientes pueden tener seguimiento cada 6 a 12 meses. (4,6)

El estudio de elección para este seguimiento no es claro. Un estudio retrospectivo sobre el uso de USE en la vigilancia del remanente pancreático luego de la resección, demostró que se puede realizar una evaluación pancreática satisfactoria, dada la corta distancia entre el remanente pancreático y el estómago. En este estudio, el USE detectó un ADP concomitante con NPMI y un nódulo mural en CPP no detectados por TAC. Dada la capacidad de este estudio de imagen para detectar lesiones pequeñas, se plantea su utilidad para el seguimiento. La RMN tiene ventajas en la valoración del CPP, sin embargo tiene desventajas en detectar recurrencias de metástasis distales o PDA concomitante con la NPMI en comparación con TAC y USE. (124)

Lesiones residuales clínicamente relevantes pueden persistir postoperatoriamente principalmente en tres escenarios: una NPMI-RS conocida que no se resecó, NPMI residual en los márgenes quirúrgicos, y/o nuevas lesiones se desarrollan en el remanente pancreático. (125)

Los pacientes con una NPMI-RS multifocal pueden tener NPMI conocidas en el remanente pancreático luego de la resección, por lo que deberían recibir seguimiento con las mismas recomendaciones que las NPMI no resecadas. (4,82)

Basándose en los márgenes de resección, si existe tejido pancreático normal o cambios no displásicos como PanIN-1A o PanIN-1B, es decir, epitelio columnar normal o metaplasia mucinosa, los márgenes se consideran negativos, y estos pacientes deberían tener seguimiento como lesiones resecadas, es decir, controles a los 2 y 5 años serían razonables para valorar la posibilidad de recurrencia. En el caso de que exista DBG, hay poca evidencia para guiar la frecuencia y tipo de vigilancia requeridos. Se sugiere la posibilidad de controles clínicos y de imagen 2 veces al año, o menos dependiendo de la presencia de signos, síntomas, hallazgos radiológicos o citopatología que dicten intervalos más cortos. En caso de DAG o carcinoma invasor, se recomienda nuevamente la intervención quirúrgica en pacientes aptos. (125,126)

La recurrencia postoperatoria de nuevas NPMI es difícil de determinar a partir de la literatura, dado que la dilatación del CPP distal a la resección, puede ser secundaria tanto a una estenosis anastomótica como a una recurrencia verdadera. También, la mejoría de los estudios de imagen pueden revelar una NPMI no detectada previamente. A pesar de estas limitaciones, la tasa de recurrencia en los primeros 5 años ha sido reportada entre un 0% y un 20%. Si no hay lesiones residuales y los márgenes son negativos, se ha propuesto el seguimiento a los 2 y 5 años como un intervalo razonable, aunque este margen de tiempo no se encuentra basado en evidencia.



Otros reportes recientes de desarrollo de ADP en pacientes con NPMI-RS sugiere que el intervalo de vigilancia de 6 meses es apropiado, dado el riesgo anual de 0,7% a 0,9%. Un estudio de 2019 de pacientes con NPMI-CP que tuvieron DAG en la lesión resecada tuvieron un riesgo de 12% de desarrollo de cáncer de páncreas a los 5 años, un porcentaje mucho más alto de lo reportado de previo, lo que plantea un seguimiento más cercano en estos pacientes. (125–127)

*a. Malignidades extrapancreáticas*

La ocurrencia de malignidades extrapancreáticas sincrónicas y metacrónicas en pacientes con NPMI se ha descrito con incidencias de hasta 20% a 30%. La mayoría de reportes describen la ocurrencia de condiciones malignas como antecedentes patológicos. Sin embargo, se ha descrito que ocurren aun luego de la resección de las NPMI, por lo que se debe tener presente este fenómeno. La frecuencia y localización de estos tumores varía según ubicación geográfica. El cáncer gastrointestinal es común en Asia, mientras que en Estados Unidos son más frecuentes el cáncer de piel, mama y próstata. Este comportamiento indica que las malignidades extrapancreáticas ocurren según las incidencias generales de las poblaciones en diferentes regiones. (14,128)

El hecho de que algunos tipos de LQP se encuentren relacionadas con malignidades extrapancreáticas podría representar un sesgo, dado que los pacientes con malignidades tienen una mayor probabilidad de ser sometidos a una TAC que la población sana. Algunos estudios indican que estos pacientes no tienen mayor riesgo que la población general de malignidades extrapancreáticas. (14,128)

La relación entre los tipos de NPMI y malignidades es controversial. Algunos autores reportan su ocurrencia en todos los tipos, mientras que otros reportan que la transcripción de MUC2 puede

estar relacionada con el desarrollo de tumores gastrointestinales extrapancreáticos sincrónicos. (14,128)

En la actualidad no existen recomendaciones de tamizaje para la detección de malignidad extrapancreática. Sin embargo, una vez que se hace el diagnóstico, debe tomarse en cuenta este dato, basándose en la frecuencia de malignidades en la población general de un país o región. Dos reportes han recomendado tamizaje de cáncer y pólipos colónicos en Estados Unidos. (14,128)

## **Alternativas a la resección**

En el contexto del aumento de la exposición de la población general a estudios de imagen, el diagnóstico incidental de LQP asintomáticas ha aumentado. La mayoría de estas lesiones, a pesar de tener potencial premaligno, tienen un patrón de evolución benigno. Muchas van a necesitar seguimiento, y, en pacientes en el que la opción quirúrgica no es posible, algunos grupos han propuesto tratamiento antitumoral guiado por USE. (129)

### **1. Ablación con etanol**

La ablación por USE utilizando etanol y/o paclitaxel es otro abordaje experimental que ha sido investigado en varios estudios no aleatorizados. La ablación de quistes guiada por USE permite la preservación de órganos y de la función endocrina y exocrina. Sin embargo, una tasa de un 2-10% de complicaciones, principalmente ligadas al etanol, se vuelve una preocupación importante. (130,131)

Al menos 7 series de casos que incluyen un total de 173 pacientes han tenido tasas de éxito clínico tan variable como 35 a 79%, con complicaciones asociadas en un 3 a un 10%, principalmente en relación a la difusión no controlada del etanol. Una alternativa interesante es la destrucción de las lesiones con ablación por radiofrecuencia (RFA). (129)

## **2. Ablación por radiofrecuencia**

Algunos estudios preliminares han descrito el uso de una sonda que puede ser introducida a través del lumen de una aguja de 19 gauge en pacientes con adenocarcinomas y TNEP, demostrando que este procedimiento es técnicamente factible. Estudios experimentales han demostrado necrosis de un diámetro de 8 a 10mm al aplicar potencias de 5 a 20W por un tiempo de 60 a 120 segundos. La eficacia y seguridad del tratamiento ha sido cuestionada, dado el riesgo de daño a estructuras circundantes.(129,132)

En 2019 Barthet et al publica un estudio prospectivo multicéntrico no aleatorizado de fase 1 con 30 pacientes, donde se incluyen TNEP y LQP en pacientes no operables con el objetivo primario de investigar su seguridad y eficacia a un año. Se utilizó profilaxis similar a la utilizada en CPRE con diclofenaco vía rectal para disminuir riesgo de pancreatitis, profilaxis antibiótica intravenosa (amoxicilina con ácido clavulónico) para prevenir infecciones, aspiración del líquido en LQP y se mantuvo una distancia de al menos 2mm con estructuras adyacentes. La tasa de eventos adversos fue de un 3,5% luego de estas medidas. Dentro de los mismos se describió pancreatitis, perforación de asa intestinal adyacente, y estenosis del CPP tratadas exitosamente. Dolor abdominal leve se documentó en un 20% de los casos. Este estudio demostró un éxito técnico en todos los TNEP y las LQP, con una respuesta clínica a los 6 meses de un 71% y 65% (desaparición o decremento de más del 50% del diámetro de la lesión), y al año, una respuesta

del 86% y 71% respectivamente. En el caso de las LQP con nódulos murales, estos desaparecieron en el 100% de las lesiones. Estos resultados fueron compatibles con estudios piloto previos con un número de pacientes más limitado. Estudios animales han demostrado que la RFA no solo induce necrosis, sino que estimula la respuesta inmune sistémica y local con actividad antitumoral, lo que explica la respuesta tardía de muchas de estas lesiones. Las limitaciones de esta técnica siguen siendo la ausencia de control histológico y la necesidad de estudios con mayor número de pacientes que confirmen el papel de esta técnica para el manejo de estas lesiones. (129,132)

La incapacidad de obtener una biopsia para confirmación histopatológica del espécimen resecado es otra desventaja de este abordaje. La verdadera eficacia de la ablación guiada por USE es por lo tanto no clara y no se han investigado los efectos a largo plazo. La duración de la respuesta a la ablación del quiste también es un aspecto importante, puesto que la resolución a corto plazo puede no asegurar la ablación a largo plazo o prevenir la transformación maligna, requiriendo seguimiento. De momento no se recomienda este procedimiento fuera del contexto de estudios clínicos. (130,133)

### **Corrección de la insuficiencia pancreática**

La DM tipo 3c (o DM pancreatogénica) puede ser secundaria a enfermedad o a resección pancreática. La anormalidad principal es la disminución en la secreción de insulina, similar a la DM tipo 1. Sin embargo la DM tipo 3c también está caracterizada por alteración en la secreción de glucagón, lo cual lleva a hipoglicemias debido a la pérdida del mecanismo contraregulador pancreático. (134)

Los agentes farmacológicos usualmente utilizados son los mismos que los de DM tipo 1 y 2. El primer paso es el tratamiento de la hiperglicemia con monoterapia con metformina. Si esta primera línea falla, la siguiente opción terapéutica sería iniciar un segundo agente oral o insulina, o pasar a monoterapia con insulina. Cuando la DM tipo 3c aparece luego de pancreatectomía parcial, usualmente requiere insulina.(134)

De manera interesante, los primeros dispositivos artificiales para administrar automáticamente insulina cuando se detecta hiperglicemia, y glucagón cuando se detecta hipoglicemia ya están disponibles. Estos dispositivos han mostrado reducir la severidad y duración de la hipoglicemia mientras se mantienen niveles adecuados de hemoglobina glicosilada. Aunque la utilización de dispositivos completamente automatizados se encuentra lejana, los estudios son promisorios y en camino a mejorar esta tecnología para que pueda ser un potencial tratamiento luego de una pancreatectomía por NPML.(135,136)

Durante los últimos 5 años ha crecido el interés en combinar la pancreatectomía total con autotrasplante de islotes pancreáticos, para prevenir pérdida de la función, sin embargo el rol luego de pancreatectomía por LQP es poco claro. En este momento se debe considerar que la meta de la cirugía es disminuir el potencial de malignidad y se ha planteado que este procedimiento podría infundir células con DAG o malignidad de nuevo en el paciente.(114)

Los pacientes con insuficiencia exocrina, pueden ser tratados con terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas. La dosis va a depender del contenido graso de la comida, pero en promedio, se recomiendan dosis de 40000 a 50000 unidades de lipasa por comida y de 10000 a 25000 unidades de lipasa por merienda.(115)

## **CAPÍTULO 4**

### **RECOMENDACIONES DE ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO**

Las siguientes recomendaciones de abordaje se fundamentan en toda la información presentada previamente, y tienen como objetivo ofrecer una sugerencia de manejo de las LQP, basándose en la evidencia disponible, con el fin de facilitar el abordaje inicial de estas lesiones en Costa Rica.

La fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia fue determinada utilizando la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), basada en el diseño, calidad, consistencia y sencillez de los estudios. (137)

La fuerza de la recomendación se asignaba como “fuerte” si la evidencia muestra que el beneficio del tratamiento supera claramente cualquier riesgo, y “condicional” cuando existe incertidumbre sobre la proporción de riesgo-beneficio.

Se utilizaron cuatro niveles de evidencia: alta, moderada, baja, muy baja; definidos de la siguiente manera: “alta” si nuevos estudios tienen poca probabilidad de cambiar la confianza en el efecto estimado, “moderada” si nueva evidencia probablemente va a tener impacto y cambiar el efecto estimado, “baja” si nuevas investigaciones tienen una probabilidad alta de cambiar el efecto estimado, y “muy baja” si el efecto es incierto.

Tabla 5. Clasificación GRADE de niveles de evidencia

Niveles de evidencia	Diseño del estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	Estudios controlados aleatorizados	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación fuerte, sin factores de confusión consistente y directa (+1)**
Moderada	Estudio observacional	Inconsistencia importante	Asociación muy fuerte, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)
Baja		Alguna (-1) o gran (-2)*** incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa	
Muy baja	Cualquier otra evidencia científica	Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)

\*1 = subir o bajar un nivel (por ejemplo de alta a intermedia); 2 = subir o bajar 2 niveles (por ejemplo de alta a baja).

\*\*Un riesgo relativo estadísticamente significativo  $>2$  o  $<0,5$ , basado en evidencias consistentes en 2 o más estudios observacionales sin factores de confusión plausibles

\*\*\* Un riesgo relativo estadísticamente significativo  $>5$  o  $>0,2$ , basado en evidencia directa y sin amenazas importantes para la validez.

## Recomendaciones de diagnóstico

1. El método diagnóstico inicial de elección es la CP-RMN, debido a su excelente precisión diagnóstica en definir comunicación con el CPP, y por ser no invasivo ni tener exposición a radiación. Sin embargo, dada la disponibilidad en nuestro medio, se recomienda la TAC como primer estudio confirmatorio de una LQP. Un quiste con características de preocupación puede beneficiarse de una segunda modalidad de imagen, por ejemplo el USE con o sin USE-PAAF. (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)

Se debe tomar en consideración que la precisión diagnóstica de la RMN en determinar el tipo de quiste es de un 40-50% y para diferenciar quiste benigno de maligno es de 55-76%, muy similar a la TAC y al USE si no se realiza punción.(2,3,52)

### **Recomendaciones de manejo**

2. Los pacientes no aptos para cirugía no deberían recibir mayor evaluación diagnóstica o seguimiento ante el hallazgo de una LQP. (Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja, GRADE 1C)
3. Pacientes asintomáticos con LQP caracterizadas como pseudoquiste pancreático o NQS, no requieren otros estudios diagnósticos ni seguimiento. (Recomendación condicional, calidad de evidencia baja, GRADE 2C)

Pacientes con diagnósticos claros de NQS con características típicas (lesión microquística, en panal de abeja, con cicatriz central en un contexto epidemiológico compatible) o historia clara de pancreatitis con hallazgo compatible de pseudoquiste no deberían ser sometidos a más estudios a menos de que desarrollen síntomas relacionados.

4. El USE y el análisis de líquido del quiste obtenido por medio de USE-PAAF, deberían ser considerados en pacientes con quistes con características de preocupación, donde los resultados puedan modificar el manejo. (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)
5. En el líquido del quiste se recomienda realizar medición de ACE, glucosa y amilasa con el fin de diferenciar quistes mucinosos de otros tipos. Si la muestra lo permite, se puede



realizar el signo de la cuerda. Se recomienda también, si no existen estigmas de alto riesgo por imágenes, realizar citología para descartar la presencia de DAG o cáncer.

(Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)

A pesar de necesitar más estudios de validación, en nuestro contexto es llamativo el perfil de bajo costo y gran disponibilidad de la glucosa. Además, la combinación con el ACE es de ayuda para definir el tipo de lesión. Si bien el signo de la cuerda tiene la limitación de ser una prueba subjetiva, es sencilla de realizar. Si la cantidad de líquido lo permite, podría ser de ayuda en el diagnóstico diferencial. La citología, a pesar de su baja sensibilidad, tiene un alto VPP para neoplasia, por lo que debería realizarse en pacientes que no tengan estigmas de alto riesgo en el momento del USE-PAAF. Si existe alguna de estas características, la indicación es quirúrgica, por lo que esta clase de estudio se vuelve innecesario. De momento no hay disponibilidad para realizar marcadores genéticos, además de encontrarse aun en investigación.

6. La resección quirúrgica se encuentra indicada en pacientes con diagnóstico de NSP, qTNEP mayores a 2cm, NQM mayores de 4cm, y NPMI con estigmas de alto riesgo, es decir, con un CPP  $\geq 10$ mm, un nódulo mural hipercaptante mayor a 5mm e ictericia en relación al quiste. Asimismo, si el quiste fue sometido inicialmente a USE-PAAF y la citología es positiva por DAG o carcinoma, se debe realizar resección de la lesión.  
(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada, GRADE 1B)

7. Debería realizarse USE con PAAF de ser necesario, en pacientes con diagnóstico o sospecha de NPMI o NQM con: elevación de Ca 19-9, pancreatitis aguda asociada al quiste, dilatación del CPP  $> 5$ mm, dilatación focal del CPP con atrofia distal, presencia de linfadenopatías, aumento del tamaño del quiste de más de 5mm/año, DM de novo,

o lesiones mayores a 3cm en imagen inicial. (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)

8. El abordaje quirúrgico indicado para la mayoría de las lesiones mucinosas es la pancreatoduodenectomía o pancreatectomía distal con linfadenectomía, con biopsias por congelación. La escogencia entre procedimientos abiertos o mínimamente invasivos depende de la experiencia de los cirujanos y el centro donde se realice la resección. (Recomendación condicional, calidad de evidencia baja, GRADE 2C)

### **Recomendaciones de vigilancia**

9. La vigilancia debería ser ofrecida a todo paciente con LQP asintomáticos que sea apto para cirugía y la desee, cuando se sospeche la presencia de NQM o NPML. (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)
10. La CP-RMN es la modalidad de preferencia para la vigilancia de LQP al no ser invasiva, por su buena delineación del CPP, y por ser libre de radiación. En nuestro contexto, dada la disponibilidad y experiencia existente con USE, se puede alternar estos dos estudios en la vigilancia. (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)
11. En ausencia de características preocupantes, los intervalos de vigilancia de las NPML y NQM probables, deberían realizarse en relación con el tamaño de la lesión. (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)

12. La vigilancia debería interrumpirse cuando el paciente ya no sea candidato quirúrgico.

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja, GRADE 1C)

### **Recomendaciones de vigilancia posterior a cirugía**

13. Los pacientes con resección de LQS en la pieza histológica se haga el diagnóstico de NQS, pseudoquiste, o algún otro quiste de características benignas, no requieren seguimiento. (Recomendación fuerte, calidad de evidencia muy baja GRADE 1C)

14. La resección de NQM sin lesiones malignas asociadas, no requiere seguimiento postoperatorio. (Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada, GRADE 1B)

15. Todos los pacientes con resección de una NPMI deben mantener vigilancia post operatoria. (Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja GRADE 1C)

16. El intervalo de seguimiento posterior a la resección de una NPMI sin datos de malignidad o con lesiones remanentes debería ser similar al seguimiento previo a la resección o al menos anual por 5 años, valorando la extensión de estos intervalos a 2 años, sin suspenderla. (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)

17. Posterior a la resección de una NQM o de una NPMI con datos de malignidad, el seguimiento debería ser el mismo que posterior a una resección de un ADP. (Recomendación condicional, calidad de evidencia muy baja, GRADE 2C)

En la figura 1 se resume el abordaje diagnóstico y terapéutico de una lesión quística de páncreas detectada incidentalmente en estudios de imagen. En la figura 2 se detallan los intervalos de vigilancia propuestos basados en el tamaño, ante la sospecha de NPMI, NQM o lesiones indeterminadas, cuando no presentan características de preocupación.

## Algoritmos de manejo

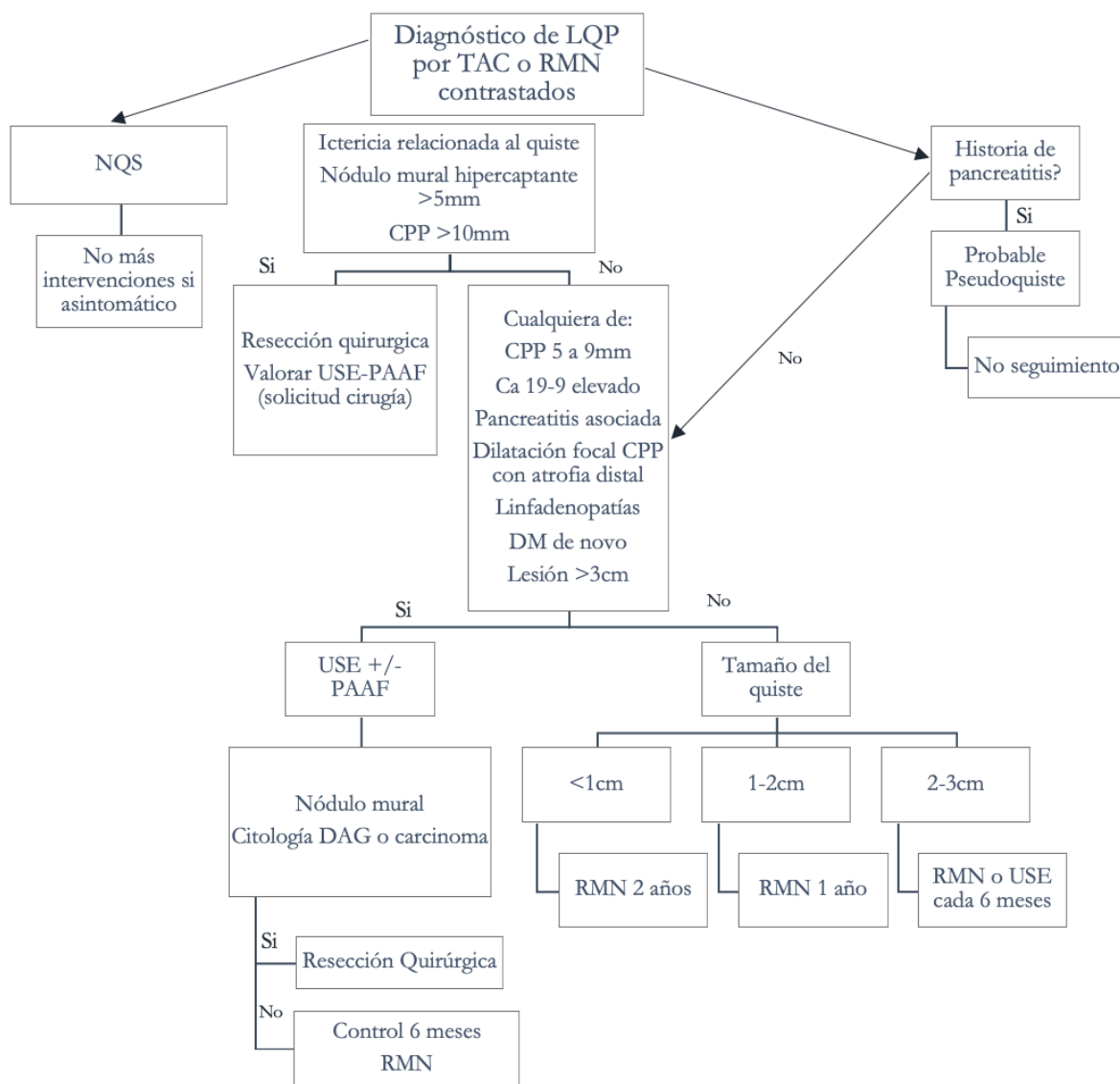


Figura 1. Abordaje diagnóstico de pacientes con hallazgo por imagen de una LQP.

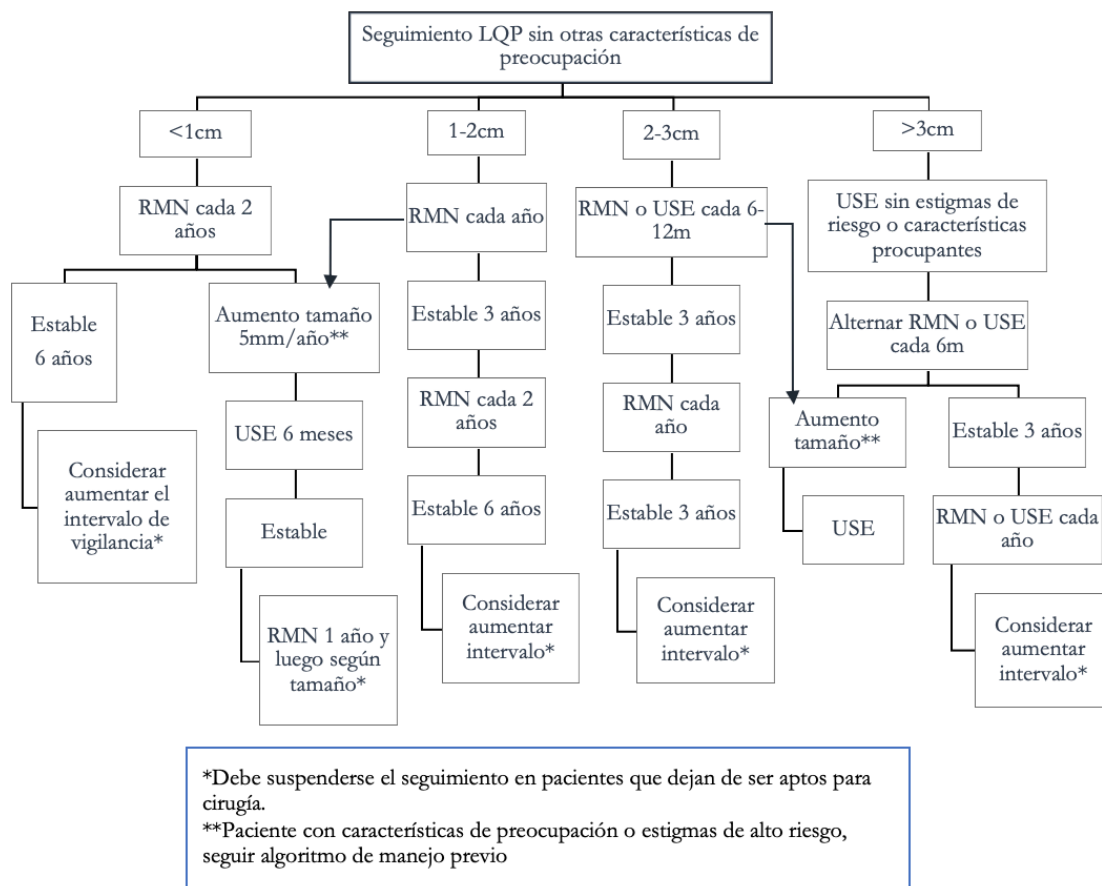


Figura 2. Intervalos de vigilancia propuestos ante la sospecha de NPMI, NQM o lesiones indeterminadas, sin estigmas de alt riesgo o características de preocupación.

## CONCLUSIONES

Las lesiones quísticas de páncreas son un hallazgo incidental cada vez más frecuente en estudios de imagen abdominales realizados por otra indicación.

La importancia de estas lesiones radica en la alta frecuencia de lesiones mucinosas, las cuales tienen un comportamiento premaligno.

El estudio de imagen de elección para valorar y dar seguimiento a estas lesiones es la CP-RMN, sin embargo, debe considerarse que su disponibilidad es limitada. Por lo tanto, en nuestro país un abordaje inicial aceptable sería la realización de TAC en lesiones detectadas por US transabdominal.

No existe una estrategia definitiva para la diferenciación entre varios tipos de LQP y estadiaje de la neoplasia, es decir, distinguir las lesiones con focos de malignidad .

Dentro de lo posible, se debe tratar de distinguir las lesiones benignas que no requieren seguimiento.

El USE endoscópico en nuestro país tiene una buena disponibilidad y experiencia, por lo que este estudio, ya sea con o sin PAAF, se debe considerar en las lesiones en las que el diagnóstico preciso orientaría un cambio en el manejo (confirmar lesión benigna, definir la presencia de una lesión mucinos o detectar características que indiquen resección).

El abordaje de estos pacientes debe ser discutido por un equipo multidisciplinario en centros con experiencia en diagnósticos de imagen, endoscópicos y patológicos, así como en el tratamiento quirúrgico de las LQP.

Estudios nuevos deberían valorar estrategias de diagnóstico óptimas para LQP (tanto el tipo de lesión como estadiaje de la neoplasia), criterios de resección y técnica quirúrgica apropiados, y modalidad e intervalo de seguimiento de NPMI resecadas, no resecadas, y otros tipos de LQP.

En particular requiere atención la identificación de pacientes que no requieren seguimiento, así como los que podrían ser dados de alta, dado que la carga económica y social de un seguimiento a lo largo de la vida con estudios de imagen transversales es sustancial.

Estos dilemas demuestran la necesidad de estudios multicéntricos prospectivos que provean evidencia para guiar el manejo. El estudio PACYFIC que finaliza en 2024 podría venir a aclarar algunos de estos puntos.

Actualmente existen 3 guías con recomendaciones diferentes para el manejo de LQP. Con la finalidad de homogeneizar el cuidado y evitar la confusión causada por recomendaciones en conflicto, es necesaria una nueva guía global, basada en evidencia, con la colaboración de los diferentes grupos involucrados en las existentes.



## REFERENCIAS

1. Moris M, Bridges MD, Pooley RA, Raimondo M, Woodward TA, Stauffer JA, et al. Association Between Advances in High-Resolution Cross-Section Imaging Technologies and Increase in Prevalence of Pancreatic Cysts From 2005 to 2014. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):585–93.
2. Zerboni G, Signoretti M, Crippa S, Falconi M, Giorgio P, Capurso G. Systematic review and meta-analysis: Prevalence of incidentally detected pancreatic cystic lesions in asymptomatic individuals. *Pancreatology*. 2019;9(1):2–9.
3. Oliveira PB De, Puchnick A, Szejnfeld J. Prevalence of Incidental Pancreatic Cysts on 3 Tesla Magnetic Resonance. *PLoS One*. 2015;10(3):1–12.
4. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology*. 2017;17(5):738–53.
5. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):824-848.e22.
6. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut*. 2018;67:789–804.
7. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015;148:819–22.

8. Crippa S, Pergolini I, Rubini C, Castelli P. Risk of misdiagnosis and overtreatment in patients with main pancreatic duct dilatation and suspected combined/main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2016;159(4):1041–9.
9. Carneiro ID, D NR, David O, Valerie K, Massimo P, Peter R, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76:182–8.
10. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N, Kato C Iacobuzio-DY, Klimstra SE, D.S. K, et al. Tumors of the pancreas. In: Bosman FT, Carneiro F, H. HR, Theise ND, editors. *WHO Classification Tumours Digestive System*. 4th ed. World Health Organisation; 2010. p. 280–330.
11. Basturk O, Hong S-M, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin A V., et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016;39(12):1730–41.
12. Ånonsen K, Sahakyan MA, Kleive D, Waage A, Hauge T, Buanes T, et al. Trends in management and outcome of cystic pancreatic lesions – analysis of 322 cases undergoing surgical resection. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(8):1051–7.
13. Kromrey M, Bülow R, Hübner J, Paperlein C, Lerch M, Ittermann T, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):138–45.
14. Zanini N, Giordano M, Smerieri E, Cipolla G, Guidi M, Pazzaglini G, et al. Estimation of the prevalence of asymptomatic pancreatic cysts in the population of San Marino. *Pancreatology*. 2015;15(4):417–22.
15. Chang YR, Park JK, Jang J, Kwon W, Yoon JH, Kim S. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals. *Medicine*

(Baltimore). 2016;95(51).

16. Ippolito D, Allegranza P, Bonaffini PA, Franzesi CT, Leone F, Sironi S. Diagnostic Accuracy of 256-Detector Row Computed Tomography in Detection and Characterization of Incidental Pancreatic Cystic Lesions. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:1–7.
17. Zhao X, Feng T, Ji W. Endoscopic versus surgical treatment for pancreatic pseudocyst Search strategy Quality assessment. *Dig Endosc*. 2016;28(1):83–91.
18. Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Methodologist FG, Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):464–79.
19. Salom F, Piedra W, Burgos H. Pancreatology Tumor growth rate of pancreatic serous cystadenomas : Endosonographic follow-up with volume measurement to predict cyst enlargement. *Pancreatology*. 2019;19(1):122–6.
20. Jais B, Rebours V, Malleo G, Salvia R, Fontana M, Maggino L, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut*. 2016;65:305–12.
21. Crippa S, Bassi C, Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, Rebours V, et al. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut*. 2016;0:1–12.
22. Marchegiani G, Mino-kenudson M, Sahora K, Morales-oyarvide V, Thayer S, Ferrone C, et al. IPMN Involving the Main Pancreatic Duct Biology, Epidemiology, and Long-term Outcomes Following Resection. *Ann Surg*. 2015;261(5).

23. Rosenblatt R, Dorfman V, Epelboym I, Ponerós JM, Sethi A, Lightdale C, et al. Demographic Features and Natural History of Intermediate-Risk Multifocal Versus Unifocal Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Pancreas*. 2015;44(3):478–83.
24. Zamboni G, Marchegiani G, Bassi C. Pathologic evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract: Recommendations of Verona consensus meeting. *Ann Surg*. 2017;263(1):162–77.
25. Schaberg KB, Dimaio MA, Longacre TA. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Often Contain Epithelium From Multiple Subtypes and/or Are Unclassifiable. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(1):44–50.
26. Koh YX, Zheng L, Chok A. Systematic review and meta-analysis of the spectrum and outcomes of different histologic subtypes of noninvasive and invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2015;157(3):496–509.
27. Morales-Oyarvide V, Mino-kenudson M, Ferrone CR, Gonzalez-Gonzalez LA, Warshaw AL, Lillemoe KD, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: A common predictor of malignant intestinal subtype. *Surgery*. 2015;158(5):1219–25.
28. Jang K, Park SM, Basturk O, Bagci P, Bandyopadhyay S, Stelow EB, et al. Clinicopathologic Characteristics of 29 Invasive Carcinomas Arising in 178 Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms With Ovarian-type Stroma: Implications for Management and Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(2):179–87.
29. Waters AM, Russell RT, Maizlin II, Group C, Beierle EA. Comparison of Pediatric and Adult Solid Pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas. *J Surg Res*. 2019;242:312–7.
30. Hanada K, Kurihara K, Sasaki T, Kimura W, Suzuki Y, Ohike N, et al. Clinical and Pathological Features of Solid Pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas. *Pancreas*.

2018;47(8):1019–26.

31. Vargas-jiménez J, Quesada WR, Garita ÁV. Tumores sólidos pseudopapilares del páncreas en Costa Rica: serie de casos y revisión de tema. *Rev Gastroenterol Peru.* 2019;39(2):132–5.
32. De Robertis R, Marchegiani G, Catania M, Ambrosetti MC, Capelli P, Salvia R. and Radiologic Features According to Size. *Pancreas.* 2019;47(8):1019–26.
33. Hurtado-pardo L, Cienfuegos JA, Ruiz-canela M, Panadero P, Benito A. Tumores quísticos neuroendocrinos de páncreas ( cPNET ): revisión sistemática y metaanálisis de series de casos. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2017;109(11):778–87.
34. Carr RA, Bletsis P, Roch AM, House MG, Zyromski NJ, Nakeeb A, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: A more favorable lesion? *Pancreatology.* 2019;19(2):372–6.
35. Zhu J, Wu D, Xu J, Huang X, Jiang Y, Edil BH, et al. *Pancreatology* Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: A distinctive subgroup with indolent biological behavior? A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2019;19(5):738–50.
36. Cloyd JM, Kopecky KE, Norton JA, Kunz PL. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Degree of cystic component predicts prognosis. *Surgery.* 2016;160(3):708–13.
37. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, et al. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology.* 2017;103(2):153–71.
38. Kawada N, Uehara H, Nagata S, Tomita Y. Pancreatic juice cytology as sensitive test for detecting pancreatic malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodule. *Pancreatology.* 2016;16(5):853–8.
39. Koshita S, Noda Y, Ito K, Kanno Y, Ogawa T, Masu K, et al. Pancreatic juice cytology

with immunohistochemistry to detect malignancy and histological subtypes in patients with branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2017;87(5):1036–46.

40. Yoshioka T, Shigekawa M, Yamai T, Suda T, Kegasawa T, Iwahashi K, et al. The safety and benefit of pancreatic juice cytology under ERCP in IPMN patients. *Pancreatology.* 2016;16(6):1020–7.
41. Postlewait LM, Ethun CG, McInnis MR, Merchant N, Parikh A, Idrees K, et al. Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. *JAMA Surg.* 2018;152(1):19–25.
42. Keane MG, Shamali A, Nilsson LN, Antila A, Bocos JM, Van MM, et al. Risk of malignancy in resected pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Br J Surg.* 2018;105:439–46.
43. Dietrich CF, Dong Y, Jenssen C, Ciaravino V, Hocke M, Wang W, et al. Serous pancreatic neoplasia, data and review. *World J Gastroenterol.* 2017;23(30):5567–78.
44. Manfredi R, Ventriglia A, Mantovani W, Mehrabi S. Mucinous cystic neoplasms and serous cystadenomas arising in the body-tail of the pancreas: MR imaging characterization. *Eur Radiol.* 2015;25:940–9.
45. Reid MD, Choi H-J, Memis B, Krasinskas AM, Jang K-T, Akkas G, et al. Serous Neoplasms of the Pancreas A Clinicopathologic Analysis of 193 Cases and Literature Review With New Insights on Macrocystic and Solid Variants and Critical Reappraisal of So-called “Serous Cystadenocarcinoma.” *Am J Surg Pathol.* 2015;39(12):1597–610.
46. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, Carrara S, Deprez P, Gines A, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline – March 2017. *Endoscopy.*

2017;989–1006.

47. Dumonceau J-M, Deprez PH, Jenssen C, Iglesias-Garcia J, Larghi A, Vanbiervliet G, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated January 2017. *Endoscopy*. 2017;49:695–714.
48. Zhu H, Jiang F, Zhu J, Du Y, Jin Z, Li Z. Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc*. 2017;26(6):667–75.
49. Del M, Verbeke C, Salvia R, Klöppel G, Werner J. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2013;45:703–11.
50. Oh SH, Lee JK, Lee KT, Lee KH, Woo YS, Noh DH. The Combination of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen, Cytology and Viscosity Increases the Diagnostic Accuracy of Mucinous Pancreatic Cysts. *Gut Liver*. 2017;11(2):283–9.
51. Bick BL, Enders FT, Levy MJ, Zhang L, Henry MR, Dayyeh BKA, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2015;47:626–31.
52. Moris M, Raimondo M, Woodward TA, Skinner V, Arcidiacono PG, Petrone MC, et al. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology, Carcinoembryonic Antigen, and Amylase in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Pancreas*. 2016;45(6):870–5.
53. Huijgevoort NCM Van, Hoogenboom SA, Lekkerkerker SJ, Topazian M, Chandrasekhara V, Morris-stiff G, et al. Su1347 — the diagnostic accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiating mucinous and non-mucinous pancreatic cystic neoplasms — a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;154(6):S-528.

54. Brugge WR, Lewandrowski K, Lewandrowski ELEE, Centeno BA, Szydlo T, Regan S, et al. Diagnosis of Pancreatic Cystic Neoplasms: A Report of the Cooperative Pancreatic Cyst Study. *Gastroenterology*. 2004;126(5):1330–6.
55. Zikos T, Pham K, Bowen R, Chen AM, Banerjee S, Friedland S, et al. Cyst Fluid Glucose is Rapidly Feasible and Accurate in Diagnosing Mucinous Pancreatic Cysts. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:909–14.
56. Carr RA, Yip-schneider MT, Simpson RE, Dolejs S, Schneider JG, Wu H, et al. Pancreatic cyst fluid glucose: rapid, inexpensive, and accurate diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Surgery*. 2018;163(3):600–5.
57. Felsenstein M, Noë M, Masica DL, Hosoda W, Chianchiano P, Fischer CG, et al. IPMNs with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives. *Pancreas*. 2018;0:1–11.
58. Springer S, Wang Y, Dal Molin M, Masica D, Jiao Y, I K, et al. A Combination of Molecular Markers and Clinical Features Improve the Classification of Pancreatic Cysts. *Gastrointest Endosc*. 2016;149(6):1501–10.
59. Singhi AD, Mcgrath K, Brand RE, Khalid A, Zeh HJ, Chennat JS, et al. Preoperative next-generation sequencing of pancreatic cyst fluid is highly accurate in cyst classification and detection of advanced neoplasia. *Gut*. 2018;67:2131–41.
60. Kadayifci A, Atar M, Wang JL, Forcione DG, Casey BW, Pitman MB, et al. Value of Adding GNAS Testing to Pancreatic Cyst Fluid KRAS and Carcinoembryonic Antigen Analysis for the Diagnosis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Dig Endosc*. 2017;29(1):111–7.
61. Yu J, Sadakari Y, Shindo K, Suenaga M, Brant A, Alejandro J, et al. Digital next-generation sequencing identifies low-abundance mutations in pancreatic juice samples



collected from the duodenum of patients with pancreatic cancer and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. 2017;66:1677–87.

62. Pea A, Yu J, Rezaee N, Luchini C, He J, Molin MD, et al. Targeted DNA Sequencing Reveals Patterns of Local Progression in the Pancreatic Remnant Following Resection of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas. *Ann Surg*. 2017;266(1):133–41.
63. Jones M, Zheng Z, Wang J, Dudley J, Albanese E, Kadayifci A, et al. Impact of next-generation sequencing on the clinical diagnosis of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. 2015;83:140–8.
64. Hoda RS, Lu R, Iii RNA, Ascp MSSCT, Rosenbaum MW. Risk of Malignancy in Pancreatic Cysts With Cytology of High-Grade Epithelial Atypia. *Cancer Cytopathol*. 2018;126:773–81.
65. Ridditid W, Dewitt JM, Schmidt CM, Roch A, Stuart JS, Sherman S, et al. Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(3):436–45.
66. Argüello L, Sánchez-Montes C, Mansilla-Vivar R. Rendimiento diagnóstico de la punción mediante ultrasonografía endoscópica de las lesiones quísticas del páncreas. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43(1):1–8.
67. Attili F, Pagliari D, Rimbaş M, Inzani F, Brizi MG, Costa-Magna G, et al. Endoscopic ultrasound-guided histological diagnosis of a mucinous non-neoplastic pancreatic cyst using a specially designed through-the-needle microforceps. *Endoscopy*. 2016;48:188–9.
68. Kovacevic B, Karstensen JG, Havre RF, Do K, Pham C, Giovannini M, et al. Initial

- experience with EUS-guided microbiopsy forceps in diagnosing pancreatic cystic lesions: A multicenter feasibility study (with video). *Endosc Ultrasound*. 2018;7(6):383–8.
69. Basar O, Yuksel O, Yang DJ, Samarasena J, Forcione D, Castillo CF, et al. Feasibility and safety of microforceps biopsy in the diagnosis of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. 2018;78:1–8.
  70. Mittal C, Obuch JC, Hammad H, Edmundowicz SA. Technical feasibility, diagnostic yield, and safety of microforceps biopsies during EUS evaluation of pancreatic cystic lesions (with video). *Gastrointest Endosc*. 2018;87(5):1263–9.
  71. Barresi L, Crinò SF, Fabbri C, Attili F, Jan W, Carrara S, et al. Endoscopic Ultrasound-Through-the-Needle Biopsy in Pancreatic Cystic Lesions: A Multicenter Study. *Dig Endosc*. 2018;30(6):760–70.
  72. Rastegar N, Matteoni-Athayde LG, Eng J, Takahashi N, Tamm EP, Morteale KJ, et al. Incremental Value of Secretin-Enhanced Magnetic Resonance Cholangiopancreatography in Detecting Ductal Communication in a Population with High Prevalence of Small Pancreatic Cysts. *Eur J Radiol*. 2016;84(4):575–80.
  73. Harima H, Kaino S, Shinoda S, Kawano M, Suenaga S, Sakaida I. Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6252–60.
  74. Yamamoto N, Kato H, Tomoda T, Matsumoto K, Sakakihara I, Noma Y, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography with time – intensity curve analysis for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Endoscopy*. 2016;48:26–34.
  75. Kamata K, Kitano M, Omoto S, Kadosaka K, Miyata T, Yamao K, et al. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic

- cysts. *Endoscopy*. 2016;48:35–41.
76. Fujita M, Itoi T, Ikeuchi N, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K. Effectiveness of contrast - enhanced endoscopic ultrasound for detecting mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas and for making therapeutic decisions. *Endosc Ultrasound*. 2016;5:377–83.
  77. Fusaroli P, Serrani M, Giorgio R De. Contrast Harmonic-Endoscopic Ultrasound Is Useful to Identify Neoplastic Features of Pancreatic Cysts (With Videos). *Pancreas*. 2016;45(2):265–8.
  78. Marchegiani G, Andrianello S, Borin A, Dal C, Perri G, Pollini T, et al. Systematic review, meta-analysis, and a high-volume center experience supporting the new role of mural nodules proposed by the updated 2017 international guidelines on IPMN of the pancreas. *Surgery*. 2018;163(6):1272–9.
  79. Krishna SG, Swanson SG, Krishna Benjamin, El-Dika PAHS, McCarthy ST, Conwell DL, et al. Validation of diagnostic characteristics of needle based confocal laser endomicroscopy in differentiation of pancreatic cystic lesions. *Endosc Int Open*. 2016;4:E1124-1135.
  80. Nakai Y, Iwashita T, Park DH. Diagnosis of pancreatic cysts : EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial: DETECT study. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(5):1204–14.
  81. Napoleon B, Bertrand AL, Fabrice P, Poizat F, Giovannini M, Napoleon B. In vivo characterization of pancreatic cystic lesions by needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE): proposition of a comprehensive nCLE classification confirmed by an external retrospective evaluation. *Surg Endosc*. 2016;30:2603–12.

82. Tanaka M, Castillo CF, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang J, et al. Pancreatology International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12(3):183–97.
83. Del Chiaro M, Beckman AR, Ateeab Z, Orsini AN, Rezaee N, Manos L, et al. Main Duct Dilatation Is the Best Predictor of High-grade Dysplasia or Invasion in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas [published online ahead of print, 2019 Jan 18]. *Ann Surg* [Internet]. 2019; Available from: doi:10.1097/SLA.0000000000003174
84. Hackert T, Fritz S, Klaus M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, et al. Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg*. 2015;262(5):875–81.
85. Konings I, Harinck F, Poley J-W, Aalfs C, van Rens A, Krak NC, et al. Prevalence and Progression of Pancreatic Cystic Precursor Lesions Differ Between Groups at High Risk of Developing Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2017;46(1):28–34.
86. Pandey P, Khoshpouri P, Canto M, Wolfgang C. Follow-up of Incidentally Detected Pancreatic Cystic Neoplasms: Do Baseline MRI and CT Features Predict Cyst Growth? *Radiology*. 2019;292(3):647–54.
87. Mizuno S, Isayama H, Nakai Y, Yoshikawa T, Ishigaki K, Matsubara S, et al. Prevalence of Pancreatic Cystic Lesions Is Associated With Diabetes Mellitus and Obesity. *Pancreas*. 2017;46(6):801–5.
88. Ohno E, Hirooka Y, Kawashima H, Ishikawa T, Ishikawa H, Sasaki Y, et al. Natural history of pancreatic cystic lesions: a multicenter prospective observational study for evaluating the risk of pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;32:320–8.
89. Wang W, Zhang L, Chen L, Wei J, Sun Q, Xie Q, et al. Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for prediction of malignancy and invasiveness in

intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis. *Biomed Reports*. 2015;3(1):43–50.

90. Kim JR, Jang KJ, Joo M, Park T, Yeoun S, Woohyun L, et al. Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:699–707.
91. Tsujimae M, Masuda A, Shiomi H, Toyama H, Sofue K, Ueshima E, et al. Significance of pancreatic calcification on preoperative computed tomography of intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1648–55.
92. Park HW, Lee JS, Park SY, Kim TH, Lee JY, Koo JE, et al. Progression of pancreatic cystic lesions without any risk features is associated with initial cyst size and obesity. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(5):877–84.
93. Yagi Y, Masuda A, Zen Y, Takenaka M, Toyama H. Pancreatology Predictive value of low serum pancreatic enzymes in invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreatology*. 2016;16(5):893–9.
94. Lawrence SA, Attiyeh ĀMA, Seier ĀK, Go M, Schattner M, Haviland DL, et al. Should Patients With Cystic Lesions of the Pancreas Undergo Long-term Radiographic Surveillance? *Ann Surg*. 2017;266(3):536–44.
95. Crippa S, Pezzilli R, Bissolati M, Capurso G, Romano L, Brunori MP, et al. Active Surveillance Beyond 5 Years Is Required for Presumed Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Undergoing Non-Operative Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):1153–61.
96. Choi SH, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS. Progression of Unresected Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas to Cancer: A Systematic Review and

- Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1509-1520.e4.
97. Heckler M, Michalski CW, Schae S, Büchler MW, Hackert T. Pancreatology The Sendai and Fukuoka consensus criteria for the management of branch duct IPMN - A meta-analysis on their accuracy. *Pancreatology*. 2017;17(2):255–62.
  98. Han Y, Lee H, Kang JS, Kim JR, Kim HS, Lee JM, et al. Progression of Pancreatic Branch Duct Intraductal Papillary. *Gastroenterology*. 2018;154(3):576–84.
  99. Brook OR, Beddy P, Pahade J, Couto C, Brennan I, Pedrosa I. Delayed Growth in Incidental Pancreatic Cysts: Are the Current American College of Radiology Recommendations for Follow-up Appropriate? *Radiology*. 2016;278(3):752–61.
  100. Del Chiaro M, Ateeb Z, Hansson MR, Rangelova E, Kartalis N, Ansorge C, et al. Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1120–6.
  101. Netherlands Trial Register. PACYFIC Trial Register NL 4365. Netherlands Trial Register [Internet]. 2020; Available from: <https://www.trialregister.nl/trial/4365>
  102. Partelli S, Cirocchi R, Crippa S, Cardinali L, Fendrich V, Bartsch DK, et al. Systematic review of active surveillance versus surgical management of asymptomatic small non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Br J Surg*. 2017;104(1):34–41.
  103. Netherlands Trial Register. PANDORA Trial Register NL 6510. Netherlands Trial Register [Internet]. 2017; Available from: <https://www.trialregister.nl/trial/6510>
  104. Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, Verheij J, Marc R, Rauws EA, et al. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:1025–1031.
  105. Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, Nikiforova MN, Chennat JS, Fasanella KE, et al. The

AGA Guidelines Are Inaccurate in Detecting Pancreatic Cysts with Advanced Neoplasia: A Clinicopathological Study of 225 Patients with Supporting Molecular Data. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:1107–1117.

106. Amini N, Spolverato G, Kim Y, Pawlik TM. Trends in Hospital Volume and Failure to Rescue for Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:1581–1592.
107. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, Babu NS, Gurumurthy SS, Vijai NA, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg.* 2017;104:1443–50.
108. Poves I, Burdío F, Morato O, Iglesias M, Radosevic A, Ilzarbe L, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;268:731–739.
109. Van Hilst J, De Rooij T, Bosscha K, Brinkman DJ, Van Dieren S, Dijkgraaf MG, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:199–207.
110. Xiao W, Zhu J, Peng L, Hong L, Sun G, Li Y. The role of central pancreatectomy in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB.* 2018;20:896–904.
111. Kaiser J, Fritz S, Klauss M, Bergmann F. Enucleation: A treatment alternative for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery.* 2017;161:602–10.
112. Scholten L, Huijgevoort NCM Van, Bruno MJ, Fernandez C, Satoi S, Sauvanet A, et al. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm with main duct involvement: an international expert survey and case-vignette study. *Surgery.* 2018;164:17–23.

113. Yamaguchi J, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Onoe S, Isogai M. Positive surgical margins in surgically treated unifocal and multifocal IPMN. *Int J Surg.* 2016;28:51–5.
114. Fazlalizadeh R, Moghadamyeghaneh Z, Demirjian AN, Imagawa DK, Foster CE, Lakey JR, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation: a decade nationwide analysis. *World J Transpl.* 2016;6:233–8.
115. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, Hackert T, Conlon K, Gerritsen A, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2018;164(5):1035–48.
116. Rezaee N, Barbon C, Zaki A, He J, Salman B, Hruban RH, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB.* 2015;18(3):236–46.
117. Al Efishat M, Attiyeh MA, Eaton AA, Go M, Klimstra D, Angelica MID, et al. Progression Patterns in the Remnant Pancreas after Resection of Non-Invasive or Micro-Invasive Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (IPMN). *Ann Surg Oncol.* 2018;25:1752–1759.
118. Blackham AU, Doecker MP, Centeno BA, Springett G, Pimiento JM, Malafa M, et al. Patterns of recurrence and long-term outcomes in patients who underwent pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasms with high grade dysplasia: implications for surveillance and future management guidelines. *HPB.* 2017;19:603–610.
119. Winter JM, Jiang W, Basturk O, Mino-Kenudson M, Fong ZV, Tan WP, et al. Recurrence and survival following resection of small IPMN- associated carcinomas ( $\leq 20$  mm invasive component): A multi- institutional analysis. *Ann Surg.* 2016;263(4):793–801.
120. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL,



- Lillemoe KD, et al. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN Who, When, and How? *Ann Surg*. 2015;262:1108–1114.
121. Yogi T, Hijioka S, Imaoka H, Mizuno N, Hara K, Tajika M. Risk factors for postoperative recurrence of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on a long-term follow-up study: proposals for follow-up strategies. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:757–65.
  122. Xourafas D, Tavakkoli A, Clancy TE. Noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms: Recurrence rates and postoperative imaging follow-up. *Surgery*. 2015;157(3):473–83.
  123. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Supplement 5):v56–68.
  124. Kamata K, Takenaka M, Minaga K, Miyata T, Yamao K, Imai H, et al. Value of additional endoscopic ultrasonography for surveillance after surgical removal of intraductal papillary mucinous neoplasms. *Dig Endosc*. 2018;30(5):659–66.
  125. Khoury R El, Kabir C, Maker VK, Banulescu M, Wasserman M, Maker A V. What is the Incidence of Malignancy in Resected Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms? An Analysis of Over 100 US Institutions in a Single Year. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1746–51.
  126. Majumder S, Philip NA, Jiv S, Nagpal S, Takahashi N, Mara KC, et al. High-grade dysplasia in resected Main-duct Intraductal Papillary Mucinous neoplasm (Md-IPMn) is Associated with an Increased risk of Subsequent Pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):524–9.
  127. Simpson RE, Ceppa EP, Wu HH, Akisik F, House MG, Zyromski NJ, et al. The Dilemma

- of the Dilated Main Pancreatic Duct in the Distal Pancreatic Remnant After Proximal Pancreatectomy for IPMN. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;23(8):1593–603.
128. Malleo G, Marchegiani G, Borin A, Capelli P, Accordini F, Pederzoli GB, et al. Observational Study of the Incidence of Pancreatic and Extrapancreatic Malignancies During Surveillance of Patients. *Ann Surg*. 2015;261(5):984–990.
  129. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2019;51(9):836–42.
  130. Choi J, Seo DW, Song TJ, Park DH, Lee SS, Lee SK, et al. Long-term outcomes after endoscopic ultrasound-guided ablation of pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2017;49:866–73.
  131. Moyer MT, Sharzei S, Mathew A, Levenick JM, Headlee D, Blandford JT, et al. The Safety and Efficacy of an Alcohol-free Pancreatic Cyst Ablation Protocol. *Gastroenterology*. 2017;53:1295–303.
  132. Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg J*. 2015;7(4):52–9.
  133. Gómez V, Takahashi N, Levy MJ, Mcgee KP, Jones A, Huang Y, et al. EUS-guided ethanol lavage does not reliably ablate pancreatic cystic neoplasms (with video). *Gastrointest Endosc*. 2016;83(5):914–20.
  134. Scholten L, Mungroop TH, Haijink SAL, Issa Y, Rijssen LB Van, Groot B, et al. New-onset diabetes after pancreatoduodenectomy : A systematic. *Surgery*. 2018;164:6–16.
  135. El-khatib FH, Balliro C, Hillard MA, Magyar KL, Ekhlaspour L, Sinha M, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1

- diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet*. 2017;389:369–80.
136. Blauw H, Bon AC Van, Koops R, Devries JH. Performance and safety of an integrated bihormonal artificial pancreas for fully automated glucose control at home. *Diabetes Obes Metab*. 2016;17:671–7.
137. Aguayo-albasini L, Flores-pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la fuerza de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*. 2014;92(2):82–8.